

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Nutriční specialista



Bc. Radka Kročová

Vliv tekutiny použité k zapití na gastrointestinální absorpci levothyroxinu.

How does the fluid intake affect the gastrointestinal absorption
of levothyroxine.

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: MUDr. Jan Krátký

Praha, 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 05.08. 2019

Bc. Radka Kročová

Podpis

Identifikační záznam:

KROČOVÁ, Radka. *Vliv tekutiny použité k zapití na gastrointestinální absorpci levothyroxinu. [How does the fluid intake affect the gastrointestinal absorption of levothyroxine.]*. Praha, 2019. Počet stran 89, 3 přílohy. Diplomová práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika. Vedoucí práce MUDr. Jan Krátký

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala svému vedoucímu diplomové práce panu MUDr. Janu Krátkému za odborné vedení, množství cenných rad, doporučení, připomínek a zároveň za velkou trpělivost a ochotu při konzultacích, které mi dopomohly k vytvoření této práce. Dále bych chtěla poděkovat všem testovaným osobám a zdravotnímu personálu, kteří se ochotně účastnili výzkumu. Velké dík patří také mojí rodině za nesmírnou trpělivost a podporu jak během psaní práce, tak během celého studia.

ABSTRAKT

Nemoci štítné žlázy jsou jednou z nejčastějších endokrinopatií, a proto také tyreoidální hormony patří mezi nejčastěji předepisované léky jak u nás, tak ve světě. Neléčené tyreopatie představují pro nemocné řadu zdravotních komplikací, ale také nesprávně vedená léčba je spojena s negativním dopadem na zdraví jedince.

Existuje řada faktorů, které léčbu znesnadňují. Jedním z nich je právě vliv druhu tekutiny použité k zapití léčiva, o čemž pojednává tato diplomová práce. Jak již z názvu vyplývá, práce je konkrétně zaměřená na gastrointestinální absorpci levothyroxinu, poté co byl zapit vodou, černým čajem či kravským mlékem.

Podstatou práce bylo zjistit do jaké míry a jestli vůbec mají dané tekutiny vliv na gastrointestinální absorpci a na základě této myšlenky byl proveden výzkum se šesti testovanými osobami, které podstoupily poměrně náročný absorpční test se čtyřmi krevními odběry během šesti hodin. Z veškerých získaných dat v podobě 56 odběrů od všech testovaných osob bylo zjištěno, že gastrointestinální absorpce levothyroxinu je nejlepší v případě, že dané léčivo je zapito vodou. Ostatní testované tekutiny zhoršují biologickou dostupnost L – tyroxinu, a proto je možno si je dopřát s minimálně půlhodinovým odstupem od jeho podání.

Na základě výsledků výzkumu v mé práci a řady studií, které daný fakt potvrzují, je zřejmé, že je třeba dbát na správné užívání léků a zapíjet je pouze takovou tekutinou, která je k tomu určena.

Klíčová slova: absorpce, hypotyreóza, levothyroxin, substituční léčba, štítná žláza

ABSTRACT

Thyroid diseases belong among the most common endocrinopathies, and, therefore, thyroid hormones are among the most commonly prescribed drugs in the Czech Republic, as well as in the world. Even though untreated thyropathies may cause several health complications for the patients, poorly administered treatment can also hurt the health of the individual.

Several factors make the treatment difficult. A type of fluid used to ingest the drug belongs among such factors, and it represents the focus of this Master thesis. As is indicated by its title, the thesis focuses explicitly on the gastrointestinal absorption of levothyroxine after being ingested with water, black tea or cow's milk.

The thesis was aimed at determining whether and to what extent, if any, the fluids may influence the gastrointestinal absorption of the drug. Based on this premise, research was conducted with six test subjects who underwent a relatively challenging absorption test with four blood samples taken over six hours. The data set (altogether 56 samples taken from all test subjects) had revealed that the gastrointestinal absorption of levothyroxine reached its maximum values when the drug was ingested with water. The other test fluids impair the bioavailability of L-thyroxine, and patients should wait to indulge in them at least half an hour.

Based on the research results presented in my thesis, as well as several studies confirming this fact, it is clear that it is necessary to pay attention to the proper administration of drugs and to ingest them only with fluids intended for such purpose.

Keywords: absorption, hypothyroidism, levothyroxine, substitution treatment, thyroid gland

OBSAH

TEORETICKÁ ČÁST	10
1 ÚVOD.....	10
2 HISTORIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	11
3 ANATOMIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY	13
3.1 Vývoj štítné žlázy.....	13
3.2 Makroskopická anatomie	13
3.3 Mikroskopická anatomie.....	14
3.4 Cévní zásobení	14
3.4.1 Tepny	14
3.4.2 Žíly.....	15
3.4.3 Mízní cévy	15
3.5 Nervové zásobení.....	15
4 FYZIOLOGIE.....	16
4.1 Hypotalamo – hypofyzární systém.....	16
4.1.1 Principy řízení.....	17
4.2 Fyziologie štítné žlázy.....	18
4.3 Regulace.....	19
4.3.1 Tyreotropin uvolňující hormon (TRH).....	19
4.3.2 Tyreotropní hormon (TSH).....	20
4.3.3 Tyreoidální hormony	20
4.3.4 Metabolismus jodu.....	21
4.3.5 Dejodázy	22
4.3.6 Imunitní systém.....	23
4.4 Účinky hormonů štítné žlázy na organismus	23
4.4.1 Vliv na metabolismus sacharidů.....	24
4.4.2 Vliv na metabolismus lipidů.....	24
4.4.3 Vliv na metabolismus proteinů.....	24
4.4.4 Vliv na jednotlivé orgánové soustavy.....	25
4.5 Epidemiologie	27
4.6 Struma	28

4.6.1	Definice.....	28
4.6.2	Etiologie.....	28
4.6.3	Klinický obraz.....	28
4.7	Hypertyreóza.....	29
4.7.1	Definice.....	29
4.7.2	Etiologie a patogeneze	29
4.7.3	Klinický obraz.....	31
4.8	Hypotyreóza	33
4.8.1	Definice.....	33
4.8.2	Etiologie a patogeneze	34
4.8.3	Klinický obraz.....	35
4.8.4	Diagnostika	37
5	Léčba hypotyreózy.....	40
5.1	Levothyroxin.....	40
5.1.1	Terapeutická indikace	40
5.1.2	Dávkování.....	40
5.1.3	Kontraindikace a zvláštní upozornění či opatření pro užívání	41
5.1.4	Interakce.....	42
5.1.5	Nežádoucí účinky	46
5.1.6	Farmakokinetika	46
5.2	Princip léčby.....	47
	PRAKTICKÁ ČÁST	51
6	STANOVENÍ CÍLE A FORMULACE HYPOTÉZY	51
6.1	Cíl výzkumu	51
6.2	Hypotéza	51
7	METODIKA PRÁCE	52
7.1	Metoda tvorby a analýzy dat.....	52
7.2	Organizace výzkumu.....	52
7.3	Charakteristika zkoumané skupiny	53
8	VÝSLEDKY	54
8.1	Testovaná osoba č. 1	54
8.2	Testovaná osoba č. 2	56
8.3	Testovaná osoba č. 3	59

8.4	Testovaná osoba č. 4	61
8.5	Testovaná osoba č. 5	63
8.6	Testovaná osoba č. 6	65
8.7	Absorpční test s vodou	67
8.8	Absorpční test s čajem	68
8.9	Absorpční test s mlékem	70
9	VYHODNOCENÍ HYPOTÉZY	72
10	DISKUZE	73
11	ZÁVĚR	77
12	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	78
	SEZNAM ZKRATEK	85
	SEZNAM GRAFŮ	86
	SEZNAM TABULEK	88
	SEZNAM OBRÁZKŮ	89

TEORETICKÁ ČÁST

1 ÚVOD

Snížená funkce štítné žlázy neboli hypotyreóza je známa již od konce 19. století a až do druhé poloviny 20. století byla hypotyreóza považována za méně běžné a důležité onemocnění. Pozornost byla soustředěna spíše na zvýšenou funkci štítné žlázy, hypertyreózu.

V poslední době však údaje ukazují, že hypotyreóza společně s autoimunitní tyreoiditida je nejčastější tyreopatií v zemích, kde se nevyskytuje jodový deficit. Zvýšený výskyt nejspíše souvisí se vzrůstajícím výskytem autoimunitních chorob, se stárnutím populace, ale také bezpochyby se zdokonalováním diagnostických metod.

Zdravotní důsledky snížené funkce štítné žlázy významným způsobem ovlivňují kvalitu života a zvyšují riziko dalších civilizačních onemocnění, jako je například porucha lipidového metabolismu a ateroskleróza.

Co se týče léčby hypotyreózy, ta se zdá být v principu poměrně jednoduchá. Jde pouze o podávání substituční dávky hormonů štítné žlázy. V běžné praxi ale tomu tak úplně není a léčba hypotyreózy se potýká s řadou různých problémů. (Zamrazil, c2007)

Léčba spočívá v podání syntetického hormonu T₄, levothyroxinu, který se biochemicky ani fyziologicky neliší od přirozeného hormonu. (Colucci, Yue, Ducharme, & Benvenga, 2013) Podmínkou pro optimální léčbu je však nutné znát mechanismy ovlivňující vstřebávání léku a jeho další využití v organizmu, protože existuje řada okolností, jako jsou stravovací návyky, některé léky, poruchy vstřebávání u nemocí gastrointestinálního traktu a množství dalších okolností, které zasahují do metabolismu tyreoidálních hormonů a mohou způsobit narušení léčebné kompenzace. (Dvořáková, 2016)

2 HISTORIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

První zmínky o chorobných změnách na krku v oblasti štítné žlázy pocházejí z doby několik tisíc let před Kristem, kdy s doklady o zvětšení štítné žlázy přicházejí čínští, indiští a staroegyptští lékaři. Dokonce jeden z egyptských reliéfů zobrazuje Kleopatru se strumou. Pojem "struma" jako označení pro zvětšení štítné žlázy pochází z názvu bulharské řeky Struma, v jejímž okolí se ve zvýšené míře v období starověku, zvětšená štítná žláza objevovala. (Dvořák, 2002; Markalous & Gregorová, 2007)

Jeden z nejznámějších starověkých lékařů **Galén z Perganu**, žijící mezi roky 129–199 n. l. považoval štítnou žlázu za jakýsi tlumivý nárazník mezi srdcem a mozem a její zvětšení považoval za kýlu průdušnice. Ve starověkém Římě ale Galén zaznamenal zvětšený objem krku v oblasti štítné žlázy u mladých dívek na počátku puberty. Proto byla štítná žláza dávána také do souvislosti s pohlavními žlázami a následně získala označení "třetí vaječník".

V roce 952 maurský lékař **Abulcasis** provedl první úspěšné chirurgické odstranění štítné žlázy, ale dalších 900 let se operace na štítné žláze dělaly jen velice zřídka. Důvodem byly velmi špatné výsledky operací s téměř 50% úmrtností, především na vykrvácení a zánětlivé komplikace. Teprve pokroky v technice operování, nebo pokroky na úrovni anatomických znalostí, ke kterým došlo v druhé polovině 19. století, umožnily velký rozvoj operací štítné žlázy po celém světě.

Zakladatel moderní anatomie člověka **Andreas Vesalius** žijící mezi lety 1514 až 1564 přisuzoval štítné žláze funkci zvlhčování průdušnice. Anglický anatom **Thomas Wharton** štítnou žlázu nazýval žlázou hrtanovou, která drénuje, zvlhčuje a ohřívá hrtan. V 17. stol. n. l. dokonce dánský lékař **Thomas Bartholin** tvrdil, že zvětšená štítná žláza u žen představuje ozdobu. **C. H. Parry** v roce 1786 připisoval štítné žláze funkci cévního rezervoáru, který měl zabránit překrvení mozku.

V roce 1836 se lékaři **Thomasovi Wilkinsonovi Kingovi** podařilo popsat základní mikroskopickou strukturu štítné žlázy, tzv. folikul. Jedná se o kruhový nebo oválný útvar z jedné vrstvy buněk žlázy obsahující koloid s hormony.

Jod jako prvek byl objeven **Gay – Lussacem** v roce 1812, ale už několik let předtím konkrétně v roce 1170 se **Roger z Palerma** zmínil o používání "spongia usta", houby s vysokým obsahem jodu sloužící k léčbě onemocnění štítné žlázy. Od roku 1833 byla doporučována jodizovaná sůl k prevenci a léčbě onemocnění štítné žlázy. Hormon štítné žlázy tyroxin byl objeven v roce 1914, o to se zasloužil americký chemik **Edward Calvin Kendall**. O 38 let později tedy v roce 1952 byl objeven trijódtyronin, za což se zasloužil **Gross a Pitt Riversová**. (Dvořák, 2002)

K zásadním pokrokům v rámci pochopení významu štítné žlázy jako orgánu došlo v roce 1909, za což byla švýcarskému chirurgovi **Theodoru Kocherovi** udělena Nobelova cena, konkrétně se jednalo o objevy "ve fyziologii, patologii a chirurgii štítné žlázy". Zvýšený zájem o štítnou žlázu byl dán vysokou frekvencí výskytu jodového

deficitu v různých oblastech světa, kde kromě alpských zemí patřila i řada regionů Čech a Moravy. Velká prevalence onemocnění štítné žlázy v našich zemích přispěla k rychlému rozvoji české a slovenské endokrinologie. Na základě toho byla koncem roku 1937 z iniciativy profesora **Josefa Charvát**a založena **Československá společnost endokrinologická**. Přibližně v té samé době ještě pan profesor Charvát společně s **dr. Karlem Šilinkem** na tehdejší II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze založili první poradnu pro nemoci žláz s vnitřní sekrecí. O několik let později konkrétně v roce 1957 se docentovi Šilinkovi podařilo založit **Výzkumný ústav endokrinologie**, který společně s Charvátovou III. interní klinikou přispěl k dalšímu rozvoji endokrinologie. Celoživotní Šilinkovou prací byla snaha o zásadní snížení výskytu hypotyreózy, čehož dosáhl pomocí nevídané skriningové práce a prosazení jodizace soli.

K poklesu hypotyreózy však došlo pouze přechodně. Již koncem 60. let docházelo opět k nárůstu prevalence onemocnění štítné žlázy, ale odlišné etiologie. Do tohoto období spadá působení další generace endokrinologů, jako je **prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.**, který popsal novou metodu screeningu poruch štítné žlázy "reflex Achillovy šlachy". Díky tomu se bývalé Československo stalo jednou z prvních zemí, kde byla tato metoda zavedena do běžné praxe. (Zamrazil, c2007)

3 ANATOMIE ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

3.1 Vývoj štítné žlázy

Vývoj štítné žlázy začíná z výchlípků, která vzniká ve střední čáře v přední stěně embryonálního faryngu ve třetím týdnu vývoje. Následně sestupuje před faryngem a základem hrtanu kaudálně, na konci se rozšíří ve dva laloky spojené istmem. Svého finálního místa před základem hrtanu a trachey docílí základ štítné žlázy v 7. týdnu vývoje. Funkce štítné žlázy začíná již na konci 3. měsíce, kdy jsou patrné první folikuly s koloidem. Vazivové stroma a buňky štítné žlázy pocházejí z ektomesenchymu neutrální lišty. (Čihák & Grim, 2002; Sadler, 2011)

3.2 Makroskopická anatomie

Glandula thyroidea, štítná žláza je žláza s vnitřní sekrecí uložena v úrovni obratlů C5 – Th1 před průdušnicí, kterou obemyká z přední a bočních stran. Žláza má tvar písmena H, skládá se ze dvou laloků **pravého a levého** plus **příčného můstku** *istmus glandulae thyroidea*, který spojuje oba laloky. **Horní okraje obou laloků** naléhají na chrupavku prstencovitou a dolní okraj chrupavky štítné, **dolní okraje laloků** jsou omezeny šestým prstencem průdušnice. Laloky mají většinou tvar trojboké pyramidy, kdy jejich vnitřní plocha je přiložena k boku hrtanu a trachey a zevní plochy laloků jsou kryty kaudálními svaly jazyky. Oblé zadní strany laloků dosahují na obou stranách až k nervově cévnímu svazku krčnímu. Na zadní ploše štítné žlázy jsou lokalizována **příštítná tělíska**.

Za fyziologických okolností **rozměry štítné žlázy** jsou zpravidla tyto: délka 8 cm, šířka 2-4 cm, tloušťka 1,5-2,5 cm. Istmus je dlouhý cca 2 cm a stejně tak i široký, jeho tloušťka je zhruba 0,5 cm. Fyziologická štítná žláza má kolem 30-40 g, ale hmotnost může značně kolísat mezi hodnotami 20-60 g. Jak v hmotnosti, tak ve velikosti štítné žlázy jsou rozdíly v závislosti na pohlaví a věku. Dospělé ženy mají štítnou žlázu větší než muži, s přibývajícím věkem dochází k jejímu zmenšení. Roli hraje také geografie, žláza se v průměru populace zvětšuje společně se vzrůstající vzdáleností od moře a stoupající nadmořskou výškou.

Štítná žláza má červenohnědou až červenofialovou barvu, v závislosti na prokrvení. Její povrch je hladký, nebo lehce hrbokatý s prosvítající kresbou lalůčků. Štítná žláza je zavzata do vazivového obalu, *caspula fibrosa*, tvořeného pojivovou tkání. Vazivový obal má dva listy *caspula propria*, která leží na povrchu žlázy a z něj odstupují vazivová septa dovnitř do žlázy. Druhý vazivový list *caspula externa* je tenká, průsvitná a uložena zevně. Mezi oběma listy se nacházejí cévní pleteně.

Fixace štítné žlázy k hrtanu a k průdušnici je zajištěna pomocí pouzdra žlázy s vazivem okolí. (Čihák & Grim, 2002; Astl, c2013; Naňka, Elišková, & Eliška, c2009)

3.3 Mikroskopická anatomie

Pomocí odstupujícího vazivového septa z capsula propria je tvořeno stroma štítné žlázy. Jedná se o vazivové prostorové rozložení štítné žlázy na *lobuli*, lalůčky, které se skládají ještě z menších útvarů, čímž jsou *folliculy*, váčky. Vazivová septa postupně přecházejí v jemné vazivo, které zajišťuje oddělení jednotlivých folikul a tím pádem vzniká prostor pro bohaté síť krevních a mízních kapilár, které se rozprostírají v prostoru mezi jednotlivými folikuly.

Folikuly jsou uzavřené váčky nepravidelného kruhovitěho tvaru, jejichž stěna je tvořena jednou vrstvou **buněk epitelového původu – tyreocyty**. Velikost folikulů se pohybuje mezi hodnotami 20-200 µm a výška buněk závisí na funkci štítné žlázy. Pokud jsou tyreocyty **nízké, ploché** jedná se o **hypofunkci**. Za normální **fyzilogické funkce** jsou buňky **kubické** a při **hyperfunkci** **cyldrické**. Uvnitř folikulů se nachází koloid, homogenní viskózní tekutina, která je buňkami folikulů produkována. Hlavní součástí koloidu je glykoprotein thyroglobulin, na který jsou pomocí stejných buněk navázány jak **hlavní hormony štítné žlázy**, tak **jod**. Jod je pomocí tyreocytů aktivně přijímán z cirkulace přes lamina basalis ve formě jodidů. Následně je jod spojen s aminokyselinou thyrosin za vzniku monoiodtyrosinu a diiodtyrosinu a ty jsou dále navázány na samotný thyroglobulin což vede ke vzniku vlastních účinných hormonů štítné žlázy – diiodthyronin, triiodthyronin a tetraiodthyronin (tyroxin); hlavní hormon štítné žlázy.

Uvolňování hormonů z koloidu a jejich sekrece je zajištěna tyreocyty, které pinocytózou přijímají koloid do lysosomů a tam lysosomové proteázy uvolní spojení mezi hormonem a bílkovinou, a tak hormony mohou procházet přes lamina basalis do kapilár. Tvorba a uvolňování hormonů štítné žlázy je řízeno **tyreostimulačním hormonem** (tyreotropin). (Čihák & Grim, 2002; Astl, c2013; Naňka, Elišková, & Eliška, c2009)

3.4 Cévní zásobení

Štítná žláza je parenchymatózní orgán a vzhledem ke své endokrinní funkci je velmi bohatě protkán krevními i mízními cévami.

3.4.1 Tepny

Štítná žláza je krví zásobena pomocí párových tepen *arteria thyreoidea superior et inferior* a nepárovou tepnou *arteria thyreoidea ima*.

Artea thyreoidea superior odstupuje z *a. carotis externa* konkrétně pod velkým rohem jazyky. Druhá párová céva *a. thyreoidea inferior* odstupuje z *truncus thyrocervicalis*. Obě tyto tepny navzájem anastomózují. *Arteria thyreoydea ima* je nepárovou cévou, která se vyskytuje u 12 % lidí a odstupuje u aorty. V řadě případů je nález *a. thyreoydea ima* spojený s absencí *a. thyreoidea inferior*. (Astl, c2013; Naňka, Elišková, & Eliška, c2009)

3.4.2 Žíly

Drenáž štítné žlázy je zajištěna pomocí čtyř hlavních žil či pletení. Mezi párové patří *vena thyreoidea superior*, *vena thyreoidea media seu lateralis*, *vena thyreoidea inferior* a nepárový *plexus venosus superior*.

Žilní pleteně začínají mezi listy pouzdra štítné žlázy, odkud odtékají *v. thyreoidea superior et media* do *v. jugularis interna*. Dolní část štítné žlázy je drénována pomocí *vv. thyreoideae inferiores*, jež tvoří nepárový *plexus thyroideus impar*, který odtéká do *v. brachiocephalica sinistra*. (Astl, c2013; Naňka, Elišková, & Eliška, c2009)

3.4.3 Mízní cévy

Lymfatické cévy jsou četné, sbírají se z nitra žlázy a směřují do pleteně pod pouzdrem a z ní pokračují podél krevních cév do *nodi cervicales profundi* podél *v. jugularis interna*. Lymfatické cévy, které vedou podél *vv. thyreoideae mediae* mohou vstupovat přímo do žilního řečiště. (Čihák & Grim, 2002)

3.5 Nervové zásobení

Inervace štítné žlázy je zajištěna pomocí sympatických a parasympatických nervových vláken. Sympatická vlákna směřují ke štítné žláze z krční oblasti sympatiku. Sympatická nervová tkáň vytváří na krku tři ganglia – *ganglion cervicale superior, medium et inferior*. Parasympatická vlákna pro štítnou žlázu vycházejí z *nervus vagus*. Nervy vstupují do parenchymu žlázy a většina z nich vede k cévám a buňkám folikulů, ale nedosahují k parafolikulárním buňkám. (Čihák & Grim, 2002; Astl, c2013; Naňka, Elišková, & Eliška, c2009)

4 FYZIOLOGIE

4.1 Hypotalamo – hypofyzární systém

Hypotalamo – hypofyzární systém představuje významnou součást v rámci centrálního nervového systému. Zasahuje do řízení mnoha funkcí – od růstu a vývoje organismu až po regulaci hladiny minerálů a objemu extracelulární tekutiny nebo reprodukci. Systém se skládá z hypotalamu a hypofýzy.

Hypotalamus je částí mozku a součástí limbického systému, přijímá řadu informací z různých oblastí centrálního nervového systému o vnitřním prostředí organismu, ale i o okolí. Společně s hypofýzou se podílí na řízení činnosti periferních endokrinních žláz. Hypotalamus je s hypofýzou spojen dvojím způsobem, s předním lalokem hypofýzy, *adenohypofýzou*, je spojen pomocí speciálního cévního oběhu, ten tvoří dlouhý portální oběh. Se zadním lalokem hypofýzy, *neurohypofýzou*, je hypotalamus propojený pomocí axonů. Také oba laloky jsou propojeny navzájem, a to pomocí krátkého portálního oběhu. Základními členy daného systému jsou tedy **hypotalamus**, který tvoří hypotalamické regulační hormony – excitační, *liberiny*, a inhibiční, *statiny*; **adenohypofýza** a příslušná **periferní endokrinní žláza**. Z čehož vyplývá, že **poruchy** funkce mohou být **primární**, kdy dojde k poruše na úrovni periferie tedy endokrinní žlázy, či **sekundární**, pokud dojde k poruše na úrovni hypofýzy anebo **terciální**, pokud příčina poruchy vychází z hypotalamu.

Hypotalamické regulační hormony jsou produkovány parvicelulárními neurony z nejrůznějších jader hypotalamu a následně krví jsou doprovázeny k cílovým buňkám adenohypofýzy. Poté vystupují z kapilár a vážou se na receptory příslušných buněk adenohypofýzy. (Kittnar, 2011; Rokyta, 2000)

K hlavním regulačním hormonům hypotalamu patří:

Tabulka 1 Hlavní regulační hormony hypotalamu

HORMON	ZKRATKA	FUNKCE
tyreotropin stimulující hormon	TRH	stimuluje sekreci tyreotropního hormonu
adrenokortikotropin stimulující hormon	CRH	stimuluje sekreci adrenokortikotropního hormonu
gonadotropin stimulující hormon	GnRH	podporuje sekreci gonadotropních hormonů
somatotropin stimulující hormon	GHRH	zvyšuje sekreci růstového hormonu
somatotropin inhibující hormon (somatostatin)	GHIH	snižuje sekreci růstového hormonu
prolaktin inhibující hormon (dopamin)	PIF	snižuje sekreci prolaktinu

Převzato z (Rokyta, 2000)

Hypofýza – podvěsek mozkový, jedná se o žlázu dosahující jednoho centimetru, která je uložena ve *fossa hypophysialis ossis sphenoidalis*. Anatomicky i funkčně se dělí na dvě části **adenohypofýzu** a **neurohypofýzu**.

Adenohypofýza

Přední lalok hypofýzy vzniká ontogeneticky vychlípáním faryngálního epiteliálního výběžku. V adenohypofýze působí hypotalamické regulační hormony na tyreotropní, kortikotropní, gonadotropní, somatotropní a laktotropní buňky, které produkují následující hormony:

Tabulka 2 Hormony adenohypofýzy

HORMON	ZKRATKA	FUNKCE
tyreotropní hormon	TSH	řízení sekrece hormonů štítné žlázy
adrenokortikotropní hormon	ACTH	řízení sekrece kortikoidů
folikuly stimulační hormon	FSH	růst folikulů ve vaječnících, spermiogeneze
luteinizační hormon	LH	řízení sekrece pohlavních hormonů, ovulace
růstový hormon	STH	růst, dělení buněk, proteoanabolizmus, lipolýza, metabolismus sacharidů
prolaktin	PRL	produkce mateřského mléka, blokáda ovariálního cyklu během laktace

Převzato z (Rokyta, 2000)

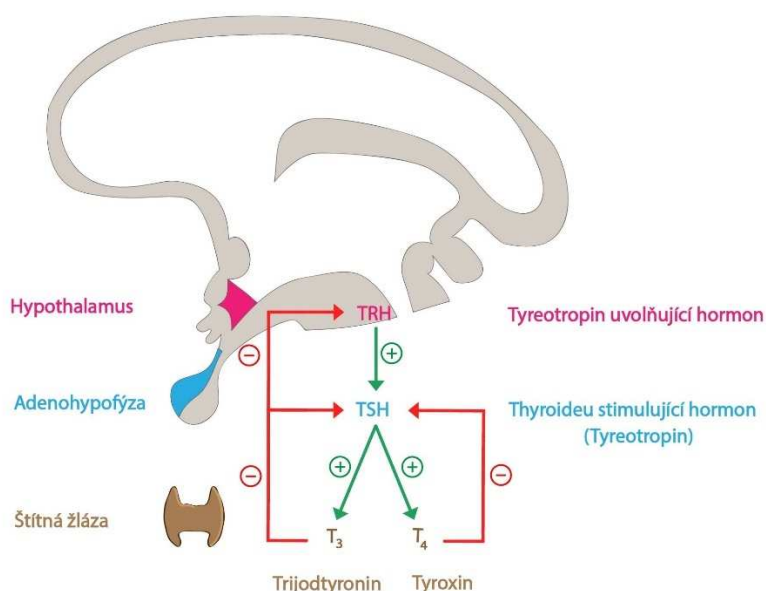
Neurohypofýza, zadní lalok hypofýzy se vyvíjí jako součást hypotalamu. Je složena z pituicytů, které mají podpůrnou funkci. Na rozdíl od adenohypofýzy, kde jsou hormony přímo tvořeny, je neurohypofýza pouze "skladištěm" hormonů, které jsou tvořeny v hypotalamu. Jedná se o **antidiuretický hormon** neboli **vazopresin** a **oxytocin**. Tyto hormony jsou tvořeny přímo v magnocelulárních neuronech *ncl. supraopticus* a *ncl. paraventricularis*. Do neurohypofýzy jsou transportovány pomocí transportního proteinu **neurofyzinu**. Po stimulaci jsou hormony pomocí exocytózy uvolňovány do krevního oběhu. Následně jsou krví transportovány k receptorům cílových buněk. (Kittnar, 2011; Rokyta, 2000; Naňka, Elišková, & Eliška, c2009)

4.1.1 Principy řízení

Základem pro endokrinní regulace je mechanismus **zpětné vazby** (viz obrázek č. 1.) Stejně jako stabilita jakéhokoli dynamicky rovnovážného systému v těle, tak také stabilita endokrinního systému je založena na mechanismu **negativní zpětné vazby**. V rámci negativní zpětné vazby výsledný efekt zpětnovazebně tlumí podnět, který daný efekt vyvolal. Negativní zpětná vazba, kdy vyvolávající faktor A stimuluje intenzitu faktoru B a ten následně inhibuje faktor A, má v endokrinním systému mnoho příkladů. Dobrým příkladem je regulace sekrece hormonů štítné žlázy, kdy TRH – tyreotropin stimuluje sekreci TSH, který je syntetizován v hypotalamu a stimuluje uvolňování TSH

tyreotropního hormonu z adenohypofýzy a ten zajišťuje sekreci tyreoidálních hormonů. Následně zvýšené hladiny těchto tyreoidálních hormonů působí zpětnovazebně na řídicí centra a dochází k snížení sekrece TSH a následně ke snížené produkci hormonů štítné žlázy. (Vokurka, 2012; Žmolová, 2011)

Obrázek 1 Schéma řízení sekrece hormonů štítné žlázy



Převzato z ("Funkce buněk a lidského těla", 2013)

Vysvětlivky: TRH – tyreotropin stimulující hormon, TSH – tyreotropin hormon, T_3 – trijodtyronin, T_4 – tyroxin,

4.2 Fyziologie štítné žlázy

Štítná žláza je nedílnou součástí endokrinního systému. Hlavním hormonem štítné žlázy je **tetrajodtyronin – T_4** (tyroxin), který je tvořen štítnou žlázou v 90 % a zbylých 10 % připadá na biologicky aktivnější **trijodtyronin – T_3** . Hormony štítné žlázy jsou v krvi vázány na specifické plazmatické proteiny, které zajišťují jejich transport k cílovým buňkám. Ze 70 % jsou navázány na **specifický globulin** (TBG – thyroxin binding globulin), který váže jednu molekulu T_3 nebo T_4 , na **albumin** nebo na **specifický protein transtyrelin** (TTR) jsou hormony navázané z 15–20 %, malé množství je navázáno na **lipoproteiny** a zbytek hormonů volně cirkuluje v krvi. Volně cirkulující hormony jsou biologicky účinné a jejich koncentrace je doplňována ze zásob, které představují hormony navázané na plazmatické bílkoviny. (Kittnar, 2011)

Vázaná frakce tyroxinu představuje 99,9 % hormonu v cirkulaci, takže volná frakce dosahuje pouze 0,1 %. Volná frakce u trijodtyroninu je o něco vyšší, 0,3 %. Hodnoty specifického globulinu, který vzniká v játrech, jsou zásadně ovlivněny řadou vlivů, kromě onemocnění jater a celkového stavu metabolismu, mají na dané hodnoty také zásadní vliv léky. Androgeny a glukokortikoidy snižují produkci TBG a estrogeny ji zvyšují. Z čehož vyplývá, že hodnoty celkového tyroxinu jsou zvýšeny během

gravidity či v rámci léčby pomocí estrogenů (antikoncepce, hormonální substituční léčba po klimakteriu).

Oba tyreoidální hormony jsou v cirkulaci převážně vázány na transportní bílkoviny. Tato vázaná frakce je metabolicky neúčinná a představuje pouze funkční rezervu. Zbylý volný podíl frakcí, tedy volný tyroxin (FT₄) a volný trijodotyronin (FT₃) představují biologicky účinnou frakci.

Hormony štítné žlázy účinkují až po vazbě na receptor, stejně jako všechny ostatní hormony. Významná je vazba na jaderný chromatin, která je zodpovědná za tvorbu mediátorových ribonukleových kyselin (mRNA). Ty v buňce vyvolávají kaskádu metabolických dějů, jejichž podstatou je tvorba spektra enzymů. (Blahoš & Zamrazil, 2006) Díky lipofilnímu charakteru hormonů jim je umožněn přestup přes membránu všech buněk. (Melicharová, 2007)

4.3 Regulace

Funkce štítné žlázy je závislá na řadě mechanismů:

- na **centrální regulaci hypotalamo – hypofyzárním systémem**. Tyreoliberin stimuluje syntézu a uvolňování tyreotropního hormonu v adenohypofýze a TSH stimuluje sekreci hormonů štítné žlázy a také podporuje její růst.
- na **hladině hormonů štítné žlázy**. Stejně jako obecně v endokrinologii, tak v rámci regulace štítné žlázy platí princip zpětné vazby. Což znamená, že pokud je zvýšená hladina tyreoidálních hormonů v krvi, dochází k útlumu sekrece TRH a TSH, a naopak jejich snížená hladina stimuluje sekreci TRH a TSH.
- na **přísunu jodu**. Hormony štítné žlázy jsou závislé na příjmu jodu. Při nedostatku jodu se zmobilizují mechanismy šetřící jod a také se zvýrazní citlivost tyreocytů na TSH.
- na **enzymech**. Konkrétně se jedná o dejodázy, které jsou nezbytné pro metabolismus hormonů.
- na **imunitním systému**. Řada protilátek se účastní na stimulaci či inhibici tyreoidální funkce. (Blahoš & Zamrazil, 2006; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

4.3.1 Tyreotropin uvolňující hormon (TRH)

Jedná se o tripeptid pyroglutamyl-histidyl-prolinamid, který je syntetizovaný neurony supraoptického a paraventriculárního jádra nacházejícího se v hypotalamu. TRH je hypofyzárním portálním venózním systémem transportován k buňkám adenohypofýzy. Tyreotropin uvolňující hormon **stimuluje buňky adenohypofýzy k sekreci tyreotropního hormonu**. (Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Astl, c2013)

4.3.2 Tyreotropní hormon (TSH)

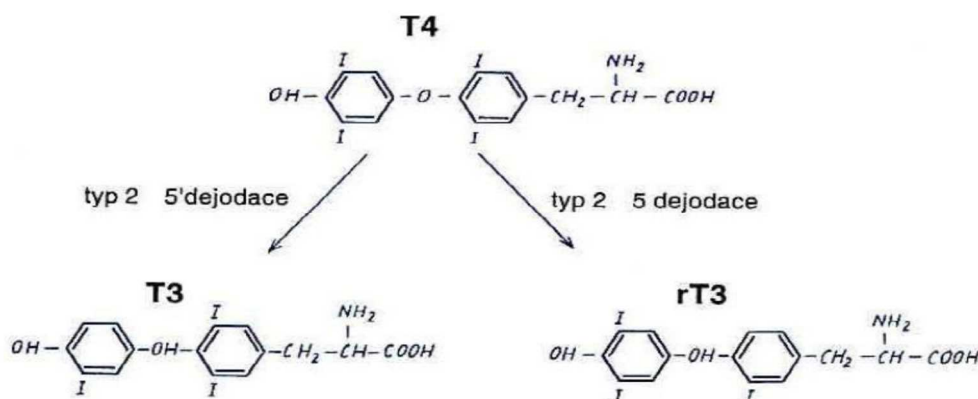
Tyreotropní hormon je glykoprotein, který je syntetizován a vylučován tyreotropními buňkami adenohypofýzy. Kromě toho, že syntéza a sekrece hormonu je řízena z centrálního nervového systému, na řízení se také podílí zpětná vazba z periferie. V rámci centrální regulace má největší **stimulační účinek tyreotropin uvolňující hormon** a **inhibiční vliv** má **somatostatin, dopamin** a **neuropeptid – Y**. V periferní regulaci se uplatňuje především **inhibičně působící** zpětná vazba hormonů štítné žlázy, **inhibiční účinek má také nadbytek glukokortikoidů** a některé **cytokiny**, jako je tumor nekrotizující faktor, interleukin 1 či interleukin 6. **Stimulační účinek má nízká hladina tyreoidálních hormonů**.

Hormon se skládá ze dvou nekovalentně spojených podjednotek α a β . Podjednotka α je společná s dalšími glykoproteinovými hormony – folikuly stimulujícím hormonem, FSH, luteinizačním hormonem, LH a lidským choriovým gonadotropinem. Na rozdíl od podjednotky α je podjednotka β , pro každý glykoprotein odlišná a je zodpovědná jak za specifické vazebné vlastnosti, tak i za biologickou aktivitu. TSH se váže na specifické povrchové TSH – receptory na membráně tyreocytů a tím usměrňuje jejich růst. Zajišťuje také syntézu a sekreci hormonů štítné žlázy. Tyreotropní hormon reguluje veškeré fáze jodového metabolismu. **Hladina TSH v séru** u zdravého jedince představuje přibližně hodnotu **od 0,5 do 5 μ IU/l**. (Ježková & Marek, 2016; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Astl, c2013)

4.3.3 Tyreoidální hormony

Ve štítné žláze jsou produkovány tyreoidální hormony. Jedná se především o **tetrajodtyronin T_4** , jehož denní sekrece se pohybuje okolo **80 μ g**. Dalším důležitým hormonem je **trijodtyronin T_3** a jeho denní produkce je **20–30 μ g**, méně jak 20 μ g připadá na denní produkci neaktivní formy reverzního T_3 (rT_3). (Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Astl, c2013)

Obrázek 2 Dejodace tyroxinu



Převzato z (Křížová, 2012)

Vysvětlivky: T_3 – trijodtyronin, T_4 – tyroxin, rT_3 – reverzní trijodtironin

Oba hormony mají poměrně podobné účinky, ale liší se ve své dynamice. Většina T_3 a rT_3 vznikají dejodací tyroxinu (viz obrázek č 2). **Dejodací zevního kruhu** tyroxinu vzniká **trijodtyronin**, který je 3 – 8x účinnější než tetrajodtyronin a **dejodací vnitřního kruhu** vzniká neúčinný **reverzní T_3** . Tyroxin tedy představuje prohormon a trijodtyronin je hormonem aktivním, rT_3 je biologicky neaktivní, ale má stejné receptory jako trijodtyronin. Tyreoidální hormony jsou z 59–65 % tvořeny jodem, jelikož tento stopový prvek představuje jejich základní stavební kámen. (Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Astl, c2013)

4.3.4 Metabolismus jodu

Jod je chemický prvek, který se v přírodě vyskytuje v podobě jodidu nebo jodičnanu v horninách či půdě, odkud se dostává do říčních vod a dále do moří a oceánů. Tam je vychytávám mořskými rostlinami a živočichy. **Doporučená denní dávka** pro správnou činnost štítné žlázy je **150–200 μg** na den. V pubertě a těhotenství jsou nároky na příjem navýšeny. Pokud dojde k poklesu příjmu jodu pod 50 μg , tyreoida ztrácí schopnost udržet normální hormonální sekreci a začíná se zvětšovat, vzniká **struma**. Denně štítná žláza využije zhruba 75 μg , část k syntéze hormonů a část skladuje v tyreoglobulinu a zbytek se vrací zpět do extracelulární tekutiny. Štítná žláza má vytvořené značné zásoby jodu pro ochranu v době případného deficitu. Hlavním mechanismem v rámci adaptace na nízký příjem jodu je preferenční syntéza trijodtyroninu před tetrajodtyroninem. (Zamrazil & Čerovská, 2014; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Dvořák, 2002)

I když je jod vychytávám celou řadou tkání, jako je například žaludeční sliznice, mléčná žláza či placenta, účinný je pouze když dojde k jeho navázání na **aminokyselinu tyrosin** ve štítné žláze. Jod je ve střevě redukován na jodid a až z 90 % se absorbuje v tenkém střevě. Prostup jodidu přes bazální membránu tyreocytů je aktivní proces, který vyžaduje energii, jelikož je závislý na Na^+/K^+ ATPáze. Což umožňuje štítné žláze udržovat vysokou koncentraci volného jodidu. **Stimulace jodové pumpy** je zajištěna nejenom **pomocí TSH**, ale za patologických stavů také **protilátkami proti TSH – receptorům**. **Inhibice** jodové pumpy je způsobena ionty jako je **dusičnan, chloristan, sulfokyanatan**. Díky danému inhibičnímu účinku mohou být některé ionty využity při léčbě hyperfunkčních stavů. (Zamrazil & Čerovská, 2014; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Dvořák, 2002)

Při **nedostatku** jodu dochází k poklesu jeho intratyreoidálního obsahu. Ve štítné žláze v důsledku nedostatku jodu začíná docházet ke kompenzačním mechanismům v podobě preferenční syntézy T_3 nad T_4 . Následně nedochází k dostatečné zpětné vazbě a zvyšuje se tak koncentrace TSH v plazmě a také dochází k **zvětšování štítné žlázy**, což vede k lepšímu a efektivnějšímu vychytávání jodu. Daný stav může přejít až do **hypothyreózy**. Nejzávažnější je nedostatek jodu v graviditě, jelikož nedostatek nevzniká pouze u matky, ale také u vyvíjejícího se plodu, protože z krevního oběhu matky je zásobován také plod. Nedostatek jodu u novorozenců může stát za vznikem **kretenismu**. (Zamrazil & Čerovská, 2014; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

Nepříznivé účinky jodopenie jsou bezpochyby dokázány a je možno se jim vyvarovat pomocí zvýšeného příjmu jodu. Zdrojem jodu v potravě jsou:

Tabulka 3 Obsah jodu v potravinách

Název potraviny	obsah jodu v $\mu\text{g}/100\text{g}$	Název potraviny	obsah jodu v $\mu\text{g}/100\text{g}$
vincentka	659	sýry	20-45
mořské řasy	300/0,5 g	šunka	28-32
losos	200	pečivo	19-30
makrela uzená	145	mléko	23-28
vejce - žloutek	100	chléb	17-26
sled'	92	jogurt	13-20

Převzato z (Ryšavá, & Lisníková, 2014)

Kromě uvedených potravin významný zdroj jodu představuje sůl, která je u nás od 50. let minulého století obohacována o jod. Jedná se o významné preventivní opatření, které pomáhá potlačit nedostatek jodu a následný vznik strumy. (Marek & Hána, 2017)

V rámci přívodu jodu do organismu, může dojít také k jeho **nadbytku**, což má také nepříznivé účinky. V tomto případě je důležité odlišit, jestli se jedná o **jednorázovou masivní zátěž** či **dlouhodobě zvýšený přívod** jodu do organismu.

Pokud se jedná o **jednorázové podání** nadměrné dávky jodu, například v podobě podání **jodové kontrastní látky** při rentgenovém či CT vyšetření, dochází k hromadění dané látky v tukové tkáni, což způsobuje dlouhodobě zvýšenou koncentraci jodu v krvi. Tato obrovská zátěž jodem může vést k závažným poruchám činnosti štítné žlázy a také k zvýšené aktivaci autoimunity.

Dlouhodobý zvýšený příjem jodu je však závažnější. Nebezpečí představují hodnoty **500–600 μg** na den. K čemuž dochází při změně přívodu jodu v populaci v rámci řešení nedostatku jodu. Na rozdíl od následků vznikajících v důsledku jodopenie, jsou následky nadměrného přívodu mnohem vzácnější, a to z toho důvodu, že štítná žláza za fyziologických okolností má řadu kompenzačních mechanismů a zvýšenému přívodu jodu se dokáže přizpůsobit. Hlavním rizikem nadměrného příjmu je **hypertyreóza**. (Zamrazil & Čerovská, 2014; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

4.3.5 Dejodázy

Přívod **selenu** je pro metabolismus jodu velmi důležitý, protože selen je nezbytnou součástí enzymů, které zajišťují tvorbu hormonů štítné žlázy, jedná se o tzv. **dejodázy**.

Dejodace představuje jeden z nejdůležitějších kroků v rámci syntézy tyreoidálních hormonů štítné žlázy. Až 80 % tyroxinu je metabolizováno právě dejodací, a to ze 35 % na T_3 a zbylých 45 % na rT_3 . Skupina dejodáz představuje tři druhy enzymů. (Zamrazil & Čerovská, 2014; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

Dejodáza 1 – představuje **základní enzym pro přeměnu T_4 na T_3** , nachází se především ve štítné žláze, játrech, ledvinách a adenohipofýze. Obsahuje selen, přesněji

selenocystein a jeho **aktivita je snížena u hypotyreózy**, při **hladovění** nebo **při deficitu selenu**. Pokud je aktivita enzymu snížena, snižuje se také hladina trijodtyroninu.

Dejodáza 2 – hlavním úkolem tohoto enzymu je zajistit **stálou koncentraci T₃** v centrálním nervovém systému, což vede k ochraně před možnými výkyvy. Enzym se nachází především v mozku a hypofýze. Nízká hladina tyroxinu má za následek vzestup enzymu v mozku a tím udrží stálou hladinu trijodtyroninu. Pokud je hladina T₄ vysoká v séru dochází k poklesu dejodázy 2 a tím je mozek ochráněn před nadbytkem T₃.

Dejodáza 3 – u dospělých lidí se vyskytuje pouze v centrální nervové soustavě a placentě, ale **u fétu je tento enzym přítomen téměř ve všech tkáních**. Vyvolává deaktivaci trijodtyroninu a přeměňuje T₄ na rT₃. Tímto mechanismem enzym napomáhá k ochraně mozku a fétu před nadbytkem či nedostatkem tetrajodtyroninu. (Vokurka & Hugo, 2015; Marek & Hána, 2017; Zamrazil & Čeřovská, 2014; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

4.3.6 Imunitní systém

V rámci regulace funkce štítné žlázy má významnou roli imunitní systém, jelikož řada onemocnění štítné žlázy má autoimunitní charakter. Významnou roli zde hrají také faktory genetické či faktory zevního prostředí, jako jsou viry, bakterie, a také příjem jodu nebo hormony. Konkrétně se jedná o pohlavní hormony, které se podílejí na aktivaci a remisi autoimunitních chorob štítné žlázy. (Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

4.4 Účinky hormonů štítné žlázy na organismus

Trijodtyronin představuje účinný tyreoidální hormon, který **vzniká dejodací z tetrajodtyroninu**, a ten je zásadní během vývoje plodu, jelikož mozek plodu je schopný využít pouze tyroxin, který potom dále podléhá dejodaci.

Účinky tyreoidálních hormonů, jsou buď *genomové*, nebo *negenomové*.

Genomové účinky – trijodtyronin patří k hormonům, které působí přímo v buňce, do které nejdříve proniknou. Jedná se o aktivní děj, jenž může ovlivnit účinek hormonů v různých tkáních. Po vstupu do buňky se hormon váže na nukleární receptor v jádře. Po navázání na centrální část daného receptoru, dochází k procesům, které vedou k vyvolání tvorby přenosových nukleárních kyselin (mRNA), které zajišťují metabolický účinek hormonu v buňce. Existuje několik receptorů, na které se může hormon navázat. Jedná se buď o TR – α , ten se nachází v hnědém tuku, srdci, svalch, v GIT či mozku. Druhý receptor TR – β_1 je přítomen v játrech a ledvinách a třetí receptor TR – β_2 se nachází v hypotalamu, hypofýze, vnitřním uchu a sítnici. **Nástup genomových účinků je poměrně pomalý, efekt se projeví za několik hodin či dní.**

Negenomové účinky – tyto účinky mohou být zprostředkovány přímým působením jednak na buněčné membrány, ale také na receptory, transportní systémy, enzymy či buněčné organely. Co se buněčných organel týče, jedná se především o **mitochondrie**, kde tyreoidální hormony mají buď účinek přímý anebo ovlivňují mitochondriální DNA. **Nástup negenomových účinků je oproti genomovým účinkům mnohem rychlejší, trvá několik sekund až minut.** (Marek & Hána, 2017; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Blahoš & Zamrazil, 2006)

4.4.1 Vliv na metabolismus sacharidů

Hormony štítné žlázy **zvyšují vstřebávání glukózy** ze střeva. Dále **zvyšují** její využití ve tkáních a také urychlují **glukoneogenezi a glykolýzu** v játrech. Změny glukózové tolerance jsou bezpochyby prokazatelné u onemocnění štítné žlázy, ať už to u hypotyreózy nebo u hypertyreózy. (Marek & Hána, 2017; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

4.4.2 Vliv na metabolismus lipidů

Hormony štítné žlázy stojí za **zvýšenou aktivitou lipoproteinové lipázy**, s čímž souvisí urychlený odsun částic bohatých na triacylglyceroly z plazmy. Hormony **zvyšují** také **syntézu LDL receptorů**, a to vede k zvýšené biliární exkreci cholesterolu do žluči. Tyreoidální hormony také **zvyšují produkci volných mastných kyselin** a jejich oxidaci.

U **hypotyreózy** dochází ke **zvýšení LDL cholesterolu** a mírnému **vzestupu HDL cholesterolu**. U **hypertyreózy** je to **přesně naopak** a vlivem zvýšené lipázy dochází také k hypertriacylglycerolémii. Je důležité provést u každého pacienta s dyslipidemií, vyšetření sérové koncentrace TSH, jelikož zahájení hypolipidemické farmakoterapie je u lidí s hypotyreózou velmi nebezpečné z důvodu zhoršení myopatie. (Marek & Hána, 2017; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

4.4.3 Vliv na metabolismus proteinů

Za fyziologických okolností tyreoidální hormony **stimulují produkci řady proteinů** a také některých **hormonů** jako je například inzulín. **Zvyšují** také **syntézu proteinů ve svalech**, jejich proteoanabolický účinek je zvláště důležitý během nitroděložního vývoje a také během prvního roku života pro správný vývoj mozku.

Nedostatek hormonů štítné žlázy ve vzpomínaném kritickém období může vést k těžkým poruchám centrálního nervového systému. K nejzávažnějším formám patří **kretenismus**. Nadbytek hormonů štítné žlázy vede k proteinovému katabolizmu, který především postihuje pojivovou a svalovou tkáň. (Marek & Hána, 2017; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

4.4.4 Vliv na jednotlivé orgánové soustavy

Hormony štítné žlázy všeobecně vedou k **urychlení metabolických pochodů** v organismu. Dále se podílejí na stimulaci $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPázy}$, zvyšují spotřebu kyslíku ve tkáních, zvyšují bazální metabolismus a produkci tepla. (Marek & Hána, 2017)

Tabulka 4 Účinky tyreoidálních hormonů

kardiovaskulární systém	<ul style="list-style-type: none"> • zvyšují počet a citlivost β - adrenergních receptorů, G - proteinů a dalších postreceptorových mechanismů • chronotropní a inotropní účinek na srdce • hypertyreóza - hyperkinetická cirkulace, riziko fibrilace síní • hypotyreóza - bradykardie, perikardiální výpotek, disfunkce levé i pravé srdeční komory
dýchací systém	<ul style="list-style-type: none"> • udržují fyziologickou reaktivitu dechového centra • hypertyreóza - hyperventilace • hypotyreóza - hypoventilace
centrální a periferní nervový systém	<ul style="list-style-type: none"> • hypertyreóza - zkrácená doba všech reflexů, anxiozita • hypotyreóza - porucha vývoje CNS ve fetálním období a po narození, prodloužení doby všech reflexů, deprese
svalová soustava	<ul style="list-style-type: none"> • stimulují oxidativní fosforylaci ve svalectech a vzestup tvorby ATP v mitochondriích • zvyšují expresi a aktivitu Ca^{2+} - ATPázy • zvyšují tvorbu těžkých řetězců myosinu α s vysokou ATPázovou aktivitou • hypertyreóza - katabolismus svalových proteinů, myopatie • hypotyreóza - myopatie, rhabdomyopatie, vzestup kreatinkinázy v séru
pojivivá a kostní táň	<ul style="list-style-type: none"> • zvyšují kostní obrat • hypertyreóza - hyperkalcie, osteopenie až osteoporóza, zvýšené vylučování hydroxyprolinu
kůže a kožní adnexa	<ul style="list-style-type: none"> • způsobují nadměrné pocení • zvyšují obrat proteoglykanů kůže • hypertyreóza - jemné prořídnutí vlasů • hypotyreóza - hrubé nekvalitní vlasy, ukládání proteoglykanů v kůži a retence tekutin
krvetvorba	<ul style="list-style-type: none"> • zvyšují spotřebu kyslíku a dochází ke zvýšené tvorbě erytropoetinu a vzestupu počtu červených krvinek • zvyšují obrat 2,3 - difosfoglycerátu v erytrocytech se zvýšenou disociací kyslíku z hemoglobinu a zvyšují jeho dostupnost k periferním tkáním • hypotyreóza - anémie, hemodiluce
ostatní endokrinní orgány	<ul style="list-style-type: none"> • zvyšují obrat kortizolu • inhibují produkci TSH v hypofýze a TRH v hypotalamu • při hypotyreóze se zvyšuje produkce prolaktinu • zvyšují produkci růstového hormonu a IGF - 1
gastrointestinální trakt	<ul style="list-style-type: none"> • zvyšují motilitu GITu • hypertyreóza - průjem, malabsorpce a úbytek hmotnosti • hypotyreóza - zácpa
imunitní systém	<ul style="list-style-type: none"> • zvyšují počet a citlivost β - adrenergních receptorů lymfocytů • urychlují involuci thymu • hypertyreóza - pokles granulocytů s relativní lymfocytózou

Převzato z (Marek & Hána, 2017)

Vysvětlivky: ATP – adenosintrifosfát, CNS – centrální nervová soustava, TRH – tyreotropin stimulující hormon, TSH – tyreotropin hormon, IGF – 1 – inzulínu podobný růstový faktor

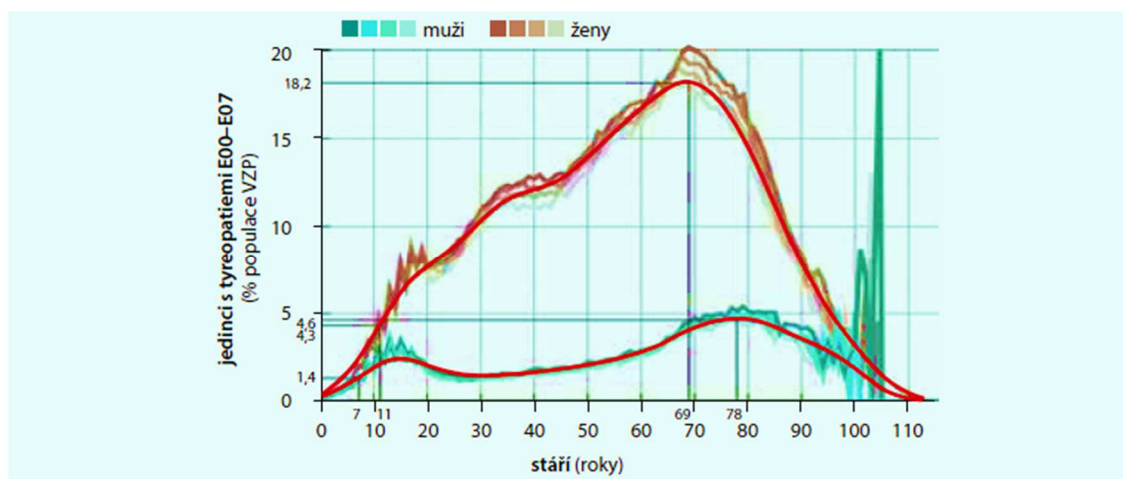
ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

4.5 Epidemiologie

Onemocnění štítné žlázy postihuje značnou část dospělé populace. Dle WHO se předpokládá, že až 31 % světové populace, což představuje 1901 milionu lidí, má nedostatečný příjem jodu. Obzvláště těžkým nedostatkem jodu trpí obyvatelé žijící v horských oblastech jihovýchodní Asie, latinské Ameriky nebo střední Afriky. V oblastech bohatých na jod lidé častěji trpí tyreopatiemi autoimunitního původu.

Z údajů VZP vyplývá, že v České republice dochází k neustálému nárůstu prevalence tyreopatií, kdy prevalence 6,8 % z roku 2012 vzrostla na 7,5 % v roce 2015. V roce 2015 každá pátá žena kolem 70 roku života musela navštívit lékaře z důvodu problémů se štítnou žlázou. Tyreopatie se u žen v průměru vyskytovala 5,4krát častěji než u mužů. Na což poukazuje graf na obrázku č. 3 (Límanová, Jiskra, Moravčíková, & Karen, 2015; Bílek, Horáková, Goš, & Zamrazil, 2017; Vanderpump, 2011)

Obrázek 3 Distribuce celkové tyreopatie



Převzato z (Bílek, Horáková, Goš, & Zamrazil, 2017)

Prevalence jednotlivých tyreopatií podle kódu diagnózy byla vyhodnocena dle údajů VZP takto: prevalence **manifestující hypotyreózy** (kód **E03**) vzrostla z 2,8 % v roce 2012 na 3,2 % v roce 2015. Další tyreopatii v pořadí je **netoxická struma** (kód **E04**), jejíž výskyt byl v období mezi roky 2012–2015 konstantní, tedy 2,5 %. Oproti tomu u tyreoiditidy (kód **E06**) bylo zaznamenáno zvýšení z 1,8 % v roce 2012 na 2 % v roce 2015. Pouze u **hypertyreózy** (kód **E05**) došlo k poklesu z 0,7 % v roce 2012 na 0,6 %. Co se ostatních tyreopatií týče, tak ty měly prevalenci nižší než 1 % a v průběhu daných let byly hodnoty konstantní. Vzhledem k tomu, že se jedná o údaje pojišťovny na základě vykázaných kódů mohou být data zkreslena. (Bílek, Horáková, Goš, & Zamrazil, 2017)

U **zánětu štítné žlázy** bylo také zaznamenáno kolikrát je onemocnění častější u žen v porovnání s muži. V průměru se toto onemocnění vyskytovalo 7,3krát častěji u žen než u mužů. U mužů byla zjištěna nejvyšší prevalence onemocnění štítné žlázy v průměru ve věku 77 let a u žen o něco dříve, ve věku 70 let.

Za posledních několik desítek let došlo k nárůstu onemocnění štítné žlázy. Těmito nemocemi trpí zhruba 2 miliardy lidí na celém světě. Především se jedná o nedostatečnou funkci štítné žlázy, která se vyskytuje 6krát častěji u žen než u mužů. Tyreopatie jsou ovlivněny řadou různých faktorů, kde patří genetické a environmentální faktory, které kromě toho, že přináší pozitivní funkce ve formě jodu, či selenu, představují také řadu negativních vlivů. Také geografické a radiochemické vlivy přicházejí s nepříznivým efektem pro zdraví štítné žlázy. Ve srovnání s rokem 1973 se výskyt nádorového onemocnění štítné žlázy více než zdvojnásobil. (Bílek, Horáková, Goš, & Zamrazil, 2017)

4.6 Struma

4.6.1 Definice

Struma je definována jako jakékoliv **zvětšení štítné žlázy**, vyskytující se v rámci fyzikálního vyšetření, nebo při měření objemu štítné žlázy pomocí ultrazvuku. Za příčinou onemocnění a změny štítné žlázy může stát autoimunitní onemocnění, uzlovitá přestavba, zánět, ukládání amyloidu, nebo kongenitální defekt syntézy tyreoidálních hormonů. Pokud ale zvětšení štítné žlázy nemá jednu z těchto jasně definovaných příčin a není narušena funkce štítné žlázy jedná se o **strumu prostou**.

4.6.2 Etiologie

Příčinou vzniku takovéto strumy bývá nedostatečný příjem jodu v potravě v oblastech s jeho výrazným deficitem. Dalším faktorem stojícím za etiologií hyperplazie folikulárního epitelu u strumy je kouření, kdy negativní vliv je přisuzován konkrétně **thiocyanátu**, což je látka přítomná v cigaretovém kouři. Za vznikem strumy může stát také znečištěné zevní prostředí. Příčinou výskytu strumy je také přítomnost určitých látek v potravě a léky, které snižují funkci štítné žlázy. Tyto látky jsou označovány jako **strumigeny** a z potravin zde patří například zelí, kapusta, luštěniny a z léků například lithium, kyselina paraaminosalicylová a sulfonamidy. Strumou častěji trpí ženy, které vícekrát rodily, a naopak riziko výskytu strumy snižuje užívání hormonální antikoncepce a konzumace alkoholu. (Límanová, c2006; Marek & Hána, 2017; Dvořák, 2002)

Genetické faktory jsou zodpovědné za vznik strumy až z 82 % a zbylých 18 % připadá na vliv zevního prostředí. Geny, která by byly jednoznačně zodpovědné za vznik strumy nebyly doposud identifikovány, příčina je zjevně multifaktoriální. (Límanová, c2006; Marek & Hána, 2017)

4.6.3 Klinický obraz

Prostá struma je zvětšení štítné žlázy, které je odezvou na nedostatečnou tvorbu tyreoidálních hormonů. Při jejich nedostatku dochází k tomu, že štítná žláza je hormonem TSH, některými protilátkami a růstovými faktory nadměrně podporována k růstu a k funkci. Zpočátku zvětšování probíhá rovnoměrně, takovou štítnou žlázu lze označit za **difúzní strumu**. Postupně dochází ve žláze ke změnám a tvoří se různě velké

uzly, žláza se stává nepravidelnou, **uzlovou** neboli **nodózní**. Pokud zvětšená štítná žláza zasahuje do dutiny hrudní je označována za **retrosternální** či **nitrohrudní strumu**. Tkáň z přední a zadní části a také tkáň po stranách kladou růstu štítné žlázy značný odpor, a proto se šíří směrem kaudálním do hrudníku. Retrosternální struma se nejčastěji vyskytuje u starších žen. (Dvořák, 2002)

Mezi velikostí, morfologií, a funkcí na straně jedné a obtížemi pacienta na straně druhé není žádný vztah. Příznaky onemocnění se mohou vyvíjet několik let, ale často nemocný netrpí žádnými nebo pouze minimálními projevy. Příznaky jsou způsobené útlakem okolních orgánů objemnou strumou. Vzdávající objem štítné žlázy zprvu způsobuje pouze *nepříjemný pocit tlaku na krku*, který je z počátku přechodný a objevuje se při určitých pohybech krku anebo v poloze vleže. Později potíže získávají charakter trvalý. (Dvořák, 2002; Límanová, c2006)

V průběhu času dochází k vývoji nebezpečnějších příznaků v podobě útlaku krčních struktur. Útlakem průdušnice a její následnou obstrukcí vlivem zvětšené štítné žlázy, dochází k vzniku *pocitu nedostatečného vzduchu*, kdy tento stav může být v určitých situacích jako je například nachlazení nebo úraz, život ohrožující, jelikož dochází k *dušnosti*. (Dvořák, 2002; Límanová, c2006)

4.7 Hypertyreóza

4.7.1 Definice

Pojem **hypertyreóza** neboli **tyreotoxikóza** se používá smíšeně bez ohledu na etiologii. Jedná se o stav podmíněný **nadbytkem hormonů štítné žlázy**, ať už jde o endogenní nadprodukcii tyreoidálních hormonů nebo o jejich exogenní příjem. Pokud onemocnění není léčeno, může vést až ke smrti pacienta. Vysoká hladiny daných hormonů v krvi zapříčiňuje zvýšení metabolismu, což se odráží téměř ve všech systémech lidského organismu. (Límanová, c2006; Marek & Hána, 2017; Dvořák, 2002)

4.7.2 Etiologie a patogeneze

Hyperfunkce štítné žlázy má řadu příčin. Nejčastější je autoimunitní onemocnění, konkrétně **Gravesova – Basedowova choroba**, dále může být hyperfunkce zapříčiněna **tyreoidální autonomií** – jedná se o uzel štítné žlázy, který se vymyká kontrole a vytváří zvýšené množství hormonů, jde o tzv. toxický adenom. Tyreotoxikóza může vzniknout také na podkladě **polynodózní strumy**, která je zapříčiněna dlouhotrvající strumou z nedostatku jodu. Veškeré příčiny hypertyreózy znázorňuje tabulka č.5. (Marek & Hána, 2017; Markalous & Gregorová, 2007)

Tabulka 5 Příčiny hypertyreózy

PŘÍČINY HYPERTYREÓZY	
PERIFERNÍ, ČASTÉ	• Gravesova - Basedowova choroba
	• Tyreoiditidy
	subakutní
	poporodní
	silentní (němá)
	úvodní fáze autoimunitní (Hashimotovy) tyreoiditidy
	• Tyreoidální autonomie
	tyreoidální uzly
	difuzní autonomie
	• Polékové
	amiodaron, náhlý přísun jodu, cytokiny
EXOGENNÍ, ČASTÉ	předávkování tyreoidálními hormony
CENTRÁLNÍ, VZÁCNÉ	adenom produkující TSH
	rezistence hypofýzy na tyreoidální hormony
EKTOPICKÁ, RARITNÍ	ektopická tyreoidální tkáň v ováriích
	paraneoplastická produkce hCG
	metastázy karcinomu štítné žlázy

Převzato z (Marek & Hána, 2017)

Vysvětlivky: hCG – choriový gonádotropin, TSH – tyreotropní hormon

Gravesova – Basedowova choroba je autoimunitní onemocnění, typický představitel orgánově specifického imunogenního postižení, kdy tyreotoxikóza představuje hlavní fázi tohoto onemocnění. (Límanová, c2006; Dvořák, 2002)

Pro Graves – Basedowovu chorobu je charakteristická **tvorba protilátek proti TSH – receptoru**, kdy tyto protilátky mají charakter stimulační, což vede k difuznímu zvětšení štítné žlázy a k **neregulované nadprodukci tyreoidálních hormonů**. Onemocnění často postihuje ženy v mladším věku mezi 20–40 rokem života, ale není výjimkou ani u adolescentů či osob ve věku starších 70 let. K rozvoji choroby přispívá řada faktorů – genetické, zevní, vliv jodu, stresu, a kromě jiného je pro GB typický přímý patogenetický účinek autoprotilátek. (Dvořák, 2002; Límanová, c2006; Marek & Hána, 2017)

Independentní adenom, jedná se o benigní nádor štítné žlázy vytvářející uzel s independentní vlastností. Pokud jde o jeden uzel je označován jako hyperfunkční (toxický) adenom a pokud je uzlů více je řeč o hyperfunkční (toxické) strumě. Vlastní oběma těmito formám je, že **hormonogeneze se vymyká kontrole**, přestává být závislá na potřebě organismu a řídí se pouze přísunem jodidu a velikostí independentně fungující tkáně. V době, kdy uzel překročí hranici 3 cm a 10 ml, dochází ke klinickému projevu nadprodukce. (Dvořák, 2002; Límanová, c2006; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

Dříve za vznikem independentního adenomu stál především nedostatek jodu, dnes se uplatňuje řada dalších faktorů. Na vzniku independentního adenomu se až z 80 % podílí

genetika a k dalším významným faktorům patří ozáření štítné žlázy nebo horní poloviny těla, nedostatek selenu, toxické vlivy, strumigeny v prostředí a zvažuje se také kouření. Vyvolávajícím momentem hypertyreózy může být také například náhlý příjem většího množství jodu v rámci jodové profylaxe, nebo podání různých léků včetně biologické léčby. Hyperfunkce na podkladě toxického adenomu na rozdíl od Graves – Basedowovy choroby **postihuje spíše starší lidi**. Příznaky hyperfunkce nastupují pozvolna a až po dlouhé době trvání uzlů. Jedná se o nepříjemný pocit tlaku na krku při polykání či nevzhledné zvětšení štítné žlázy. (Dvořák, 2002; Límanová, c2006; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

4.7.3 Klinický obraz

Příznaky, které vytvářejí klasický obraz onemocnění, nemusí nabývat stejné intenzity a řada z nich se nemusí vyskytovat vůbec. Příznaky spojené s hyperfunkcí štítné žlázy mohou být skryty pod projevy jiných zdravotních problémů, se kterými se pacient potýká během života nebo je často pacienti přisuzují důsledkům stresových životních situací. **Příznaky hypertyreózy** dělíme do dvou skupin:

- ty, které jsou **vyvolány nadbytkem hormonů** a mohou se vyskytovat ve všech formách hypertyreózy
- ty, které jsou **vyvolány imunologickými procesy** – jedná se o postižení orbit, **endokrinní orbitopatii, pretibiální myxedém, akropachii** a o **periodickou svalovou hypokalemickou paralýzu**

(Dvořák, 2002; Límanová, c2006; Marek & Hána, 2017)

Příznaky vyvolané nadbytkem hormonů jsou společné pro všechny formy hyperfunkce štítné žlázy.

- **Zvětšená štítná žláza** (struma) – v počátcích je měkká a zvětšuje se rovnoměrně, později dochází k tvorbě uzlů.
- **Vír nad štítnou žlázou** je způsobený překrvením žlázy a lze jej zjistit jednak pohmatem, ale také poslechem pomocí fonendoskopu. (Dvořák, 2002; Límanová, c2006)

Další příznaky z nadbytku hormonů štítné žlázy jsou dle Šilinkovy klasifikace rozděleny do **skupin K, L, M, N, O**.

- **Příznaky kožní (K)** – kůže je vlhká, jemná, teplá, opocená. Vlasy jsou jemné, řídké; nehty lámavé a rýhované. Prořídle, či chybějící obočí.
- **Příznaky svalové, labor (L)** – svalová síla je snižena, vyskytuje se zvýšená únava, dochází k atrofii svalstva především v oblasti končetin a obličeje. Myopatie může postihnout také mezižeberní svalstvo, což vede k dušnosti.
- **Příznaky metabolické (M)** – nemocný ztrácí na váze i přes nadměrný kalorický přísun. Zvýšená chuť k jídlu a trvalý hlad je typický spíše pro mladší osoby, u starších se vyskytuje anorexie. **Hmotnostní propad** je jeden z **nejtypičtějších** projevů hypertyreózy, nemocný ztrácí svalovou

i tukovou tkáň a úbytek hmotnosti je rychlý, 10 kg za měsíc. U některých pacientů je ale chuť jídlu, tak velká, že nedovolí nemocnému zhubnout a může naopak přibírat. Na úbytku hmotnosti se nepodílí pouze tkáňový katabolismus, ale také porucha resorpce gastrointestinálního traktu.

Dále nemocný má návaly tepla, kdy **nesnášenlivost tepla** je způsobena zvýšenou látkovou výměnou a poruchou rovnováhy tvorby a ztrát tepla.

K metabolickým změnám také patří urychlený rozvoj **osteoporózy**. Takový hyperkatabolismus vede k patologickým frakturám. Také metabolismus vápníku může být při kostním katabolismu narušen a následně dochází k **hyperkalcemii**. (Dvořák, 2002; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Marek & Hána, 2017)

- **Příznaky neuropsychické (N)**, zahrnují především **třes** hlavně prstů a víček. Třes je jemný, frekventní, dobře viditelný a hmatný. Co se hrubého třesu týče, tak pro hypertyreózu typický není, ale u starších lidí ve spojitosti s danou nemocí viděn být může. K dalším příznakům patří **poruchy spánku** ve smyslu poruch usínání a v podobě přerušovaného spánku. Dále pacienti s hypertyreózou trpí **neklidem, nervozitou, vnitřním třesem, neschopností odpočívat**, typická je také **rychlá mluva** a může se u nich vyskytovat **agresivní chování**. To se odráží na vzniku konfliktních situací, jak v rodině, tak také na pracovišti. (Dvořák, 2002; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)
- **Příznaky oběhové (O)**, jedná se o symptomy, které jsou často **nejzávažnější**. Změny v pravidelnosti funkce srdce, krevního tlaku a také zrychlený krevní oběh v cévách je výsledkem, jednak **zvýšených nároků tkání na kyslík**, a jednak **přímým účinkem tyreoidálních hormonů**.

Edémy, které se v rámci hyperfunkce štítné žlázy objevují, nemusí být způsobeny jen kardiálním onemocněním, ale za vznikem může stát také hypoalbuminémie, která vede ke zvýšené permeabilitě kapilár. (Dvořák, 2002; Límanová, c2006; Marek & Hána, 2017; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

Příznaky vyvolané imunologickými procesy.

Nejčastěji se jedná o **endokrinní orbitopatii, která** bývá označována také jako **oční Gravesova – Basedowova choroba**. Jedná se o autoimunitní onemocnění, s prozatím nejasnou etiologií, kdy v těle vznikají protilátky s afinitou k buňkám štítné žlázy; k pojivu orbitálního tuku a okohybných svalů; k podkožnímu vazivu přední strany bérce. Což následně vede k tomu, že dané protilátky mohou podráždit štítnou žlázu k růstu a dochází k vzniku **hypertyreózy** nebo vzácně může dojít k blokaci TSH receptorů a vzniknout **hypotyreóza**. Dále vazba protilátek na orbitální pojivo vede k projevům **endokrinní orbitopatie** a výsledkem vazby na podkožní vazivo přední strany bérce je **pretibiální myxedém**. Tyto příznaky se mohou objevovat samostatně nebo se mohou různě kombinovat v čase, nejsou na sobě kauzálně závislé. (Marek & Hána, 2017)

V klinickém obraze jsou rozlišovány dva základní projevy **endokrinní orbitopatie**:

- Oční projevy tyreotoxikózy,
- Oční Gravesova – Basedowova choroba.

Oční projevy tyreotoxikózy – intenzita projevů zhruba kopíruje celkové příznaky, které jsou většinou **symetrické**. Základním projevem je **retrakce** víček, dále se objevuje nedovírání oční štěrbiny (lagofthalmus) a snížená frekvence mrkání, která je označena jako **Stelwagův příznak**. Do klinického obrazu také patří **Jellinekův příznak** – hyperpigmentace horních víček, zvýšený lesk očí, nedovírání očních štěrbin spojený s pocitem pálení a řezání především po probuzení.

Oční Gravesova – Basedowova choroba, je pro ni typické **asymetrické postižení**, která se projevuje prosáknutím orbitálních tkání. Otoky jsou proměnlivé, největší jsou po ránu, někdy během několika hodin zmizí jindy přetrvávají během celého dne. Otoky mohou být měkké, pytlíkovité nebo polotvrdé, kdy je zaznamenáno vyklenutí orbitálních sept. Důsledkem prosáknutí a zmnožení retrobulbárního tuku je přetlak v očnici, což vede k vytlačení bulbu dopředu a vzniká tzv. **exoftalmus**. Asymetrické poškození svalů vede k diplopii, dvojitému vidění. Ze začátku si nemocný diplopii uvědomuje pouze v určitých směrech pohybu bulbů, nejčastěji při pohledu směrem nahoru. (Límanová, c2006; Marek & Hána, 2017)

Endokrinní orbitopatie bývá doprovázena **pretibiálním myxedémem**, kdy dochází k infiltraci kůže a podkoží mukopolysacharidy. Pretibiální myxedém má několik klinických forem, buď se jedná o **povrchové kožní postižení** vzbuzující dojem stékajícího vosku svíčky, nebo se projevuje v podobě **hmatných uzlů v podkoží**, a to nejenom pretibiálně, ale také v zadní oblasti nad kotníkem. Vzácně se může objevit splývající kožní a podkožní infiltrace vedoucí k elefantiáze. (Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

4.8 Hypotyreóza

4.8.1 Definice

Hypotyreóza je onemocnění, které je způsobené **nedostatkem hormonů štítné žlázy**. Nejedná se pouze o změnu koncentrace tyreoidálních hormonů, ale také o metabolické důsledky nedostatečného působení hormonů v periferních tkáních. Onemocnění má poměrně širokou škálu projevů, které závisí na hloubce deficitů hormonů, na délce trvání onemocnění, na věku, a také na celkovém stavu pacienta. (Zamrazil, c2007; Marek & Hána, 2017)

Podle lokalizace poruchy lze hypotyreózu rozdělit do několika skupin:

- **hypotyreóza primární** (periferní) je zapříčiněna nedostatečnou produkcí hormonů v samotné štítné žláze,
- **hypotyreóza sekundární** (centrální) vzniká na základě onemocnění hypofýzy,
- **hypotyreóza terciální** je zapříčiněna onemocněním na úrovni hypotalamu. (Marek & Hána, 2017; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

Centrální hypotyreóza je mnohem vzácnější než hypotyreóza periferní. I když v poslední době její incidence roste, což ale může být zapříčiněno kvalitnější diagnostikou. Nejčastější příčinou centrální hypotyreózy jsou nádory, infekce, traumata v podobě úrazu či operace, potom také ozáření, či vrozené defekty. U všech těchto příčin není hypotyreóza jediným projevem onemocnění hypofýzy, ale stává se součástí obrazu panhypopituitarismu. Z toho důvodu se kromě hypotyreózy vyskytuje u nemocných také porucha gonád, činnosti nadledvin aj. Centrální hypotyreóza bývá obvykle méně klinicky nápadnější, chybí zde například kožní projev onemocnění v podobě myxedému, ale jsou zde navíc přítomny poruchy gonadální či narušená funkce nadledvin a další.

Ještě vzácnější, než hypotyreóza sekundární je hypotyreóza terciální, kdy vlivem narušení funkce hypotalamu dochází k postižení celkové funkce hypofýzy.

Periferní hypotyreóza, jejíž příčinou je porucha v rámci štítné žlázy, zatímco regulační funkce v podobě hypotalamo – hypofyzárního mechanismu je zachována. U periferního onemocnění je typické zvýšení hladiny TSH hormonu v krvi na rozdíl od centrální hypotyreózy, kde hladina tohoto hormonu je normální či snížena. K nejčastějším příčinám vzniku periferní hypotyreózy patří:

- autoimunitní tyreoiditida se strumou či bez ní,
- terapie radiojodem či operace štítné žlázy,
- nadbytečný příjem strumigenů v potravě,
- nedostatek či nadbytek jodu,
- lékové vlivy, a to konkrétně vliv amiodaronu, cytokinů, či lithia,
- radiační ozáření krajiny krku. (Marek & Hána, 2017; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; “Centrální onemocnění štítné žlázy”, 2016)

4.8.2 Etiologie a patogeneze

Hypotyreóza je onemocnění, které je rozšířené po celém světě, zvláště významnou roli pro vznik onemocnění představuje geografická poloha, která je klíčová pro výskyt selenu a jodu v dostatečném množství, popřípadě i přítomnost strumigenů v potravě. Při vzniku hypotyreózy hraje také důležitou roli genetická výbava jedince, pohlaví, věk a také hormonální změny. Kromě již zmíněné genetiky existuje řada dalších faktorů, které bez pochyby stojí za vznikem onemocnění, ale tyto etiopatogenetické faktory byly již zmíněny v rámci předchozího odstavce.

Do skupiny osob, které jsou ve zvýšené míře ohroženi vznikem hypotyreózy patří:

- osoby s tyreopatií v osobní i rodinné anamnéze,
- osoby s jiným autoimunitním onemocněním jako je například – diabetes mellitus I. typu, celiakie, vitiligo, revmatoidní artritida, sklerodermie, roztroušená skleróza, myasthenia gravis aj.,
- osoby léčené léky, jako je amiodaron, cytokiny, přípravky s lithiem a další,
- osoby, které jsou vystaveny nadměrnému přívodu jodu, nebo dlouhodobému nedostatku,
- osoby po léčbě radiojódem či po ozáření krku a horní poloviny těla,
- osoby, které absolvovaly operaci štítné žlázy.

Rozvoj hypotyreózy bývá většinou pozvolný a často mu předchází **subklinická hypotyreóza**, pro kterou je specifická zvýšená hodnota TSH hormonu a normální hladiny fT₄. Typické projevy onemocnění se většinou neprojeví a hypotyreóza bývá odhalena v rámci náhodného laboratorního vyšetření nebo v rámci vyšetření v souvislosti s plánovanou či probíhající graviditou. U **klinicky manifestní hypotyreózy** takový pozvolný a klinicky nenápadný vývoj onemocnění může vést k zhoršení řady faktorů, které způsobují prudké zhoršení celkového stavu a mohou vyústit až v život ohrožující hypotyreózní kóma. (Zamrazil, c2007; Marek & Hána, 2017)

4.8.3 Klinický obraz

U hypotyreózy vzniklé v rámci fetálního vývoje nebo u neléčené kongenitální hypotyreózy vznikají celoživotní ireverzibilní následky onemocnění jak v oblasti somatické, tak psychomotorické. Na rozdíl od hypotyreózy, která vzniká později a netrvá již několik let bývají následky při substituční léčbě reverzibilní.

Hypotyreóza probíhá často skrytě po dobu několika měsíců i let. Z toho důvodu, že se vyvíjí takto pozvolna, je jak nemocným, tak okolím často přehlížena, protože si na změny spojené s chorobou pacienti postupně zvykají anebo je přisuzují stárnutí, ateroskleróze či psychickým změnám. Stává se, že pacient s hypotyreózou i přes řadu potíží lékaře vůbec nevyhledá, a to z toho důvodu, že se u něj vyskytuje snížená **dynamogenie**, která představuje typický obraz hypotyreózy. Vzácně dochází k to, že se lékař s pacientem setkává až ve chvíli závažného selhání tyreoidálních funkcí. Vzhledem k tomu je nutno na toto onemocnění ve zvýšené míře pomýšlet, a to především u žen po menopauze, u osob s poruchou lipidogramu či u osob s oběhovými, pohybovými, gastrointestinálními a dalšími potížemi. (Zamrazil, c2007; Marek & Hána, 2017; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

Jak již bylo zmíněno, tak onemocnění nastupuje většinou pozvolna, pokud se tedy nejedná o stav po odstranění štítné žlázy, kdy nástup je náhlý. Projevy onemocnění jsou dosti individuální a žádný se nevyskytuje ve 100 %, dá se říci, že neexistuje žádný specifický příznak tohoto onemocnění.

Klinická symptomatologie hypotyreózy zasahuje takřka do všech orgánových soustav:

- a) **Psychoneurologické změny** – typické je zpomalené myšlení, zapomínání, apatie, nesoustředěnost, nemocní také trpí depresi, zvýšenou spavostí a zimomřivostí. Nemocní pocítují celkovou zvýšenou únavu bez možnosti odpočinout si. Dále se u nich vyskytují bolesti hlavy či hluchota pro vyšší tóny. Takovéto psychické změny připomínají, především u starších osob známky stárnutí, a tak jim nebývá věnována větší pozornost. Další překážku v odhalení onemocnění představuje snížená dynamogenie, která brání nemocnému vyhledat lékaře. (Zamrazil, c2007; Marek & Hána, 2017; Dvořák, 2002; Límanová, c2006)
- b) **Změny pohybového aparátu** – u nemocných s hypotyreózou dochází k poklesu svalové síly. Pohyby se stávají pomalejší a vyskytuje se svalová ztuhlost. Často si pacienti stěžují na stěhovavou bolest zejména v končetinách. Svaly nemocných jsou prosáklé, palpačně bolestivé a nepravidelné zduření zevních očních svalů může stát za vznikem strabismu. (Zamrazil, c2007; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Dvořák, 2002; Límanová, c2006)
- c) **Oběhový systém** – celkově snížený metabolismus má vliv také na výkonnost srdce. Snížená poddajnost srdeční stěny stojí za sníženou systolickou a diastolickou funkcí. Jeden z nejčastějších příznaků je palpitace. Dále je hypotyreóza charakterizována poklesem minutového srdečního výdeje, za čímž stojí pokles srdeční frekvence a tepového objemu. Pulzace na periferních tepnách je oslabena, a mohou se vyskytovat tiché temné ozvy a vzestup diastolického tlaku. Při déletrvajícím onemocnění dochází k výskytu bradykardie a perikardiálního výpotku. (Zamrazil, c2007; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Marek & Hána, 2017; Límanová, c2006)
- d) **Gastrointestinální obtíže** – pro rozvinutou hypotyreózu je typický výskyt zácpy, pocit nadýmání, plynatost a zhoršená chuť k jídlu. Na těchto změnách se může také podílet přítomnost autoimunitního procesu, který způsobuje poškození parietálních buněk žaludku. Na gastrointestinálních potížích může mít podíl rovněž zhoršené kousání a polykání způsobené zduřelým jazykem. Také u méně rozvinuté hypotyreózy může vzniknout ascites. Vysoký nárůst tělesné hmotnosti nepatří k charakteristickému obrazu hypotyreózy, i když zadržování tekutin v těle tělesnou hmotnost u nemocných o několik kilo navýší. (Zamrazil, c2007; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Dvořák, 2002, 2017; Límanová, c2006)
- e) **Kožní změny** – nemocného trápí suchá kůže, prosáklé podkoží, které je tuhé, bolestivé a nelze do něj vtlačit důlek. Takovýto stav je vyvolán retencí tekutin, které se vážou na mukopolysacharidy a ukládají se v podkoží zejména v končetinách. Jedná se o **myxedém**. Otoky se mohou vyskytovat, taky v oblasti víček či jazyka. Prosáknutí jazyka vede k poruše řeči, jelikož je neohybný a pacientovi v puse překáží. V některých případech se vyskytuje také změna

hlasu, který je chraplavý, drsný a laděný do nižších tónů, a to v důsledku edému hlasivek.

U pacientů s hypotyreózou dochází také ke zhoršené kvalitě vlasů, a nehtů. Vlasys jsou řídké, hrubé, suché a bez lesku, dříve šediví, prořídnuté je také ochlupení na jednotlivých částech těla. Nehty jsou křehké a lomivé. (Zamrazil, c2007; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Marek & Hána, 2017; Límanová, c2006; Marek & Hána, 2017)

f) Gynekologické a andrologické změny – u žen často v souvislosti s hypotyreózou dochází k metroragii, oligomenoree či amenoree a anovulačním cyklům s čímž je spojena infertilita a porucha libida. Negativní dopad má hypotyreóza také na průběh těhotenství a vývoj plodu. U mužů se vyskytuje impotence. (Límanová, c2006; Marek & Hána, 2017)

g) Další potíže – mohou se vyskytovat poruchy **hematopoetického systému**. Mírná normocytární nebo makrocytární anemie je u hypotyreózy poměrně častá; příčinou je zhoršené vstřebávání kyseliny listové z důvodu často vyskytující se atrofické gastritidy, která je spojena s nízkou aciditou žaludku.

U pacientů s hypotyreózou z laboratorních parametrů vychází výrazné **změny v rámci lipidogramu**, kdy celkový cholesterol, LDL – cholesterol, triacylglyceroly jsou na vzestupu. Dále vlivem metabolických změn, které probíhají v buňkách dochází k elevaci celé řady nitrobuněčných enzymů v séru. **Mineralogram** je ve většině případů konstantní. **Glykémie** nalačno je nižší a po provedení orálního glukozového zátěžového testu je vzestup glykémie pomalý a návrat k normě je značně opožděn.

V rámci celkového zpomalení je snížena také **glomerulární filtrace ledvin** a navýšena hladina kreatininu. (Marek & Hána, 2017; Zamrazil, c2007; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

4.8.4 Diagnostika

Hypotyreóza je onemocnění, u kterého neexistuje jednoznačný klinický příznak, který by vedl k jasné diagnóze. Existuje však řada klinických a laboratorních kritérií, či pomocných vyšetření, které přispívají ke stanovení diagnózy.

Základem diagnostiky kromě klinických kritérií, které zde již byly zmíněny jsou laboratorní nálezy. Hlavním laboratorním kritériem pro diagnostiku hypotyreózy je **hladina tyreotropního hormonu (TSH)** v plazmě. (Laňková, 2009; Zamrazil, c2007)

Dále je nutno rozlišit, zda se jedná o **centrální** nebo o **periferní** typ hypotyreózy. U **centrální hypotyreózy** jsou sniženy hladiny tyreoidálních hormonů a hladina **TSH** je velmi variabilní. Narozdíl od **periferní hypotyreózy**, kde hladina **TSH** je jednoznačně **zvýšená**. Normální hodnoty hormonů dle laboratoře VFN v Praze

znázorňuje tabulka č. 6. (Zamrazil, c2007; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; “Centrální onemocnění štítné žlázy”, 2016)

Vzhledem k tomu, že centrální typ hypotyreózy je poměrně vzácný, ve většině případů platí toto: **zvýšená hodnota TSH** poukazuje na **hypofunkci, snížené TSH** na **hyperfunkci štítné žlázy**. V případě, že hladina TSH je patologickou, stanovuje se hladina fT_4 , kdy tato hodnota napomáhá odhalit tíhu poruchy štítné žlázy a taky rozlišit subklinickou formu od klinické. Koncentrace trijodtyroninu není pro diagnostiku nijak významná, jelikož k jejímu poklesu dochází až při děletrvajícím onemocnění. U periferní hypotyreózy tedy platí, že **zvýšená hladina TSH a normální hladina fT_4** poukazuje na **subklinickou hypotyreózu**. **Zvýšená hodnota TSH** společně se **sníženou hladinou fT_4** poukazuje na **klinickou hypotyreózu**. (Laňková, 2009)

Jelikož nejčastější příčinou hypotyreózy je autoimunitní proces, provádí se v rámci diagnostiky také **stanovení protilátek proti štítné žláze**. Nejdříve se vyšetřují **ab TPO**, tedy **protilátky proti tyreoidální peroxidáze**, kdy jejich pozitivní nález potvrzuje účast autoimunitního procesu na onemocnění. **Ab TG – protilátky proti tyreoglobulinu** se stanovují pouze tehdy, pokud je hodnota ab TPO normální, a to z toho důvodu, aby se odhalil méně častý případ hypotyreózy, kdy jsou pozitivní pouze protilátky ab TG. Dále je možno stanovit **TRAK**, což jsou **protilátky proti TSH receptorům**, které po navázání na receptor blokují funkci TSH a mohou tedy stát za vznikem hypotyreózy. Není nutno provádět vyšetření opakovaně, stačí prokázat pozitivitu pouze jednou za život. (Laňková, 2009; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Malinová, 2007)

Tabulka 6 Normální hodnoty tyreoidálních parametrů dle parametrů laboratoře VFN v Praze

Název	Rozmezí hodnot	Vysvětlivky
TSH	0,5-4,9 mIU/l	tyreotropní hormon
fT_4	10,0-18,7 pmol/l	volná frakce tyroxinu
T_4	60-150 nmol/l	celkový tyroxin
fT_3	3,4-6,3 pmol/l	volná frakce trijodtyroninu
T_3	0,9-3,0 nmol/l	celkový trijodtyronin
TPO protilátky	do 60 kIU/ml	protilátky proti tyreoidální peroxidáze
TG protilátky	do 60 kIU/l	protilátky proti tyreoglobulinu
TRAK	do 1,75 IU/l	protilátky proti TSH receptoru
Tyreoglobulín	0-50 μ g/l	

Na hypotyreózu mohou upozornit také běžně prováděné laboratorní testy. Jelikož pro hypotyreózu je jednak charakteristická zvýšená hladina celkového cholesterolu, tak také LDL cholesterolu nebo triacylglycerolů, hodnota HDL cholesterolu se nemění nebo je snížená. U některých pacientů dochází také k elevaci koncentrace transamináz (alaninaminotransferáza, aspartátaminotransferáza), nebo dalších enzymů (kreatinkináza). (Zamrazil, c2007)

U některých nemocných i přes výrazný pokles tyroxinu se nevyskytují nijak závažné potíže, a naopak u pacientů s výraznými projevy hypotyreózy může být jen

mírně snížená hladina tyroxinu. Z toho důvodu jsou v rámci diagnostiky hypotyreózy prováděna pomocná vyšetření. Mezi které patří zejména:

- **Hodnocení koncentrace SHBG – Sex Hormone Binding Globulin** – jedná se o transportní protein produkovaný v játrech. Jeho koncentrace u hypotyreózy klesá. (Zamrazil, c2007; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995)

5 Léčba hypotyreózy

George Redmayne Murray již v roce 1891 nejpravděpodobněji jako první použil substituční hormonální léčbu. Jednalo se o případ, kdy v Anglii léčil hypotyreózu pomocí extraktu z ovčí a později z prasečí štítné žlázy.

Podstatou hormonální léčby jako takové je buď dodání chybějícího hormonu, nebo jeho substrátu, což je považováno za **substituční hormonální léčbu**. Dále v rámci hormonální léčby lze uplatnit blokádu účinku hormonů, čehož je dosaženo za pomoci antagonisty daného hormonu na receptoru. V případě, že se jedná o léčbu substituční, používají se fyziologické dávky hormonů.

K tyreoidálním hormonům užívaných v rámci substituční léčby se řadí levothyroxin (levotočivý tyroxin, LT₄) a trijodtyronin. Ve většině případů se ale v rámci léčby hypotyreózy používá levothyroxin. (Švihovec et al., 2018)

5.1 Levothyroxin

Levothyroxin je syntetický hormon tyroxin, který je jak biochemicky, tak fyziologicky nerozlišitelný od přirozeného tyroxinu. Podáván je v případě, když tělo není schopno vytvářet dostatečné množství přirozeného hormonu. (Colucci, Yue, Ducharme, & Benvenga, 2013)

5.1.1 Terapeutická indikace

Jedná se o téměř bílé, kulaté a ploché tablety, které mají zkosené hrany a půlící rýhu na obou stranách.

Tabulka 7 Terapeutická indikace

Euthyrox 50-200 µg	léčba benigní eutyroidní strumy
	profylaxe recidivy po strumektomii v závislosti na pooperačním hormonálním stavu
	substituční léčba hypotyreózy
Euthyrox 50-100 µg	supresní léčba karcinomu štítné žlázy
	konkomitantní suplementace během tyreostatické léčby hypertyreózy
Euthyrox 100/150/200 µg	supresní test v diagnostice štítné žlázy

Převzato z (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

5.1.2 Dávkování

Dávka se stanovuje individuálně pro každého pacienta. Pozitivní účinek je dosažen díky užívání tablet levothyroxinu sodného v rozsahu od 50 do 200 µg. Obecně se udává 1,6 µg na kilogram tělesné hmotnosti při úplné dysfunkci štítné žlázy. Správně by ale měla být přesná dávka určena na základě laboratorních a klinických vyšetření.

Substituční léčba štítné žlázy by měla být zahájena nízkou dávkou s postupným navyšováním a to každé 2 až 4 týdny, do té doby, než nedosáhne plné substituční dávky. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018; Límanová, Jiskra, Moravčíková, & Karen, 2015)

Způsob podání

Levothyroxin musí být užíván **vždy nalačno**, 30 až 60 minut před snídáním a ostatními léky a musí být zapitý pouze čistou vodou. (Límanová, Jiskra, Moravčíková, & Karen, 2015) Lze u levothyroxinu užít také alternativní dávkovací režim a podat dávku večer minimálně 2 hodiny po večeři, tuto alternativu potvrzuje Rajput na základě výsledku své studii, která byla provedena na 77 randomizovaných respondentech. (Rajput, Chatterjee, & Rajput, 2011)

V případě substituční léčby, po strumektomii či tyroidektomii a pro profylaxi recidivy po odstranění eutyroidní strumy je léčba obvykle celoživotní. U benigní strumy bývá délka léčby dle potřeby od 6 měsíců až po 2 roky. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

5.1.3 Kontraindikace a zvláštní upozornění či opatření pro užívání

Před zahájením léčby nebo před provedením supresního testu v rámci diagnostiky štítné žlázy by mělo dojít k vyloučení daných onemocnění, jako je ischemická choroba srdeční, ateroskleróza, hypofyzární insuficience, adrenální insuficience či hypertenze. Musí být také vyloučena mírná, léky korigovaná hypertyreóza u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, srdeční nedostatečností či tachyarytmií. Dále před zahájením substituční léčby musí být vyloučena nebo léčena tyreoidální autonomie. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

Kontraindikaci představuje hypersenzitivita na léčivou látku či jakoukoliv pomocnou látku, jakou je kukuřičný škrob, sodná sůl kroskarmelosy, želatina, monohydrát laktózy, magnesium – stearát.

Léčba nesmí být zahájena u akutního infarktu myokardu, akutní myokarditidy nebo u akutní pankarditidy. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

V případě, že se jedná o sekundární hypotyreózu musí být stanovena její příčina před zahájením substituční léčby.

U žen po menopauze trpících hypotyreózou je zvýšené riziko vzniku osteoporózy, a proto je nutné provádět častější kontroly funkce štítné žlázy, aby se vyloučila nefyziologicky vysoká hladina levothyroxinu v krvi.

Hormony štítné žlázy by neměly být podávány u eutyreózních pacientů ke snížení tělesné hmotnosti. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

5.1.4 Interakce

Potraviny, nápoje

Vstřebávání levothyroxinu z gastrointestinálního traktu je obvyklé dobré, uvádí se, že dochází až k 80 % resorpci z podané dávky. (Zamrazil, c2007) Většina aktivních složek v tabletě se vstřebává již během 20-30 minut po spolknutí, avšak ke kompletní absorpci dochází až po 3 hodinách. Vzhledem k tomu, že řada potravin a nápojů zhoršuje vstřebatelnost levothyroxinu, doporučuje se L – tyroxin užívat ráno nalačno, minimálně 30 minut před snídáním a ostatními léky a zapít tabletu jedine vodou. (Dvořáková, 2016)

Benvenega na základě výsledků své studie zjistil, že pokud je lék zapitý černou kávou konkrétně espressem dochází k výrazně snížené vstřebatelnosti levothyroxinu. Pokud je, ale káva vypita až 60 minut po spolknutí léku, vstřebatelnost není konzumací kávy nijak ovlivněna. (Benvenega et al., 2008)

V případě interakce potravin – lék, grapefruitová šťáva představuje věčné a vděčné téma. Je známa svým inhibičním účinkem na aktivitu střevního cytochromu CYP3A4, což vede k výraznému ovlivnění farmakokinetických parametrů řady léků. (Slíva & Patočková, 2007) Jenomže mechanismus absorpce levothyroxinu je nejspíše závislý na jiných transportérech, než je cytochrom CYP3A4, a to konkrétně na OATP-A a OATP-E. Tento fakt také potvrzuje Lilja ve své studii, kde i přes opakovanou konzumaci grapefruitové šťávy došlo pouze k malému ovlivnění vstřebatelnosti levothyroxinu (Lilja, Laitinen, & Neuvonen, 2005)

OATP – organické anionty přepravující polypeptidy patřící do rodiny proteinů, které se účastní jednak transportu žlučových kyselin a také transportu hormonů a léčiv. V tenkém střevě se tyto transportéry vyskytují na luminární membráně enterocytů a umožňují transport léčiva z gastrointestinálního traktu do portálního oběhu. OATP se nacházejí také v játrech, kde usnadňují pohyb léčiva z portálního oběhu do hepatocytů. (Kleinová, 2012)

Vstřebatelnost levothyroxinu může být také narušena po požití vlákniny v podobě různých cereálních výrobků. (Dvořáková, 2016)

Podání levothyroxinu současně s dietními doplňky sójového proteinu vedou ke snížené vstřebatelnosti levothyroxinu a následně k nutnosti zvýšit perorální dávku tak, aby došlo k dosažení terapeutických hladin hormonů štítné žlázy v krvi. (Bell, MB, FACE & Ovalle, MD, 2001)

Léky

Doporučuje se, aby levothyroxin byl podáván odděleně od ostatních léků, jelikož řada z nich ovlivňuje jeho absorpci a působení. (Jonklaas et al., 2014)

- **Antidiabetika**

Vzhledem k tomu, že levothyroxin může snižovat účinek antidiabetik je zapotřebí pravidelná kontrola hladiny glukózy v krvi, a to při zahájení substituční léčby a popřípadě upravení dávkování antidiabetik dle potřeby. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

- **Kumarinové deriváty**

Vlivem substituční léčby levothyroxinem může dojít k zesílení účinku antikoagulační léčby, jelikož levothyroxin má schopnost vytěšňovat antikoagulantia z vazby na plazmatické proteiny a tím pádem dochází ke zvýšení rizika krvácení. Z toho důvodu je zapotřebí provádět kontrolu koagulačních parametrů na začátku a také v průběhu současné léčby. Popřípadě upravit dávkování antikoagulanty dle potřeb. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

- **Inhibitory proteázy**

K těmto přípravkům patří například ritonavir, indinavir nebo lopinavir. U pacientů léčených levothyroxinem, kteří současně užívají také ritonavir může dojít k navýšení dávky levothyroxinu. U takto léčených pacientů je zapotřebí monitorovat hladinu TSH alespoň po dobu několika měsíců po zahájení a potom také po ukončení léčby ritonavirem. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018; Sahajpal, Ahmed, Hughes, & Foisy, 2017)

- **Fenytoin**

Toto antiepileptikum I. generace může ovlivňovat účinek levothyroxinu tak, že ho vytěsňuje z plazmatických proteinů, což způsobí zvýšení hladiny fT_4 a fT_3 v krvi. Dokonce pokud dojde k rychlému intravenóznímu podání fenytoinu, může se zvýšit hladina volného levothyroxinu v plazmě natolik, že vznikne arytmie. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

Na druhou stranu ale fenytoin indukuje hlavní enzymy, které se podílejí na konjugaci a tím zvyšuje hepatální metabolismus levothyroxinu. Z těchto důvodů je důležité pečlivě sledovat hodnoty tyroidálních hormonů. (Jonklaas et al., 2014; Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

- **Cholestyramin, kolestipol**

Užívání výměnných pryskyřic ke snížení hladiny cholesterolu s vlastností iontoměničů, jako je cholestyramin nebo kolestipol, zhoršuje absorpci levothyroxinu, proto by měl být užíván s časovou prodlevou 4 až 5 hodin před podáním takového přípravku. (Dvořáková, 2016; Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

- **Antacida**

Léky, které obsahují hliník jako jsou antacida nebo sukralfát snižují účinek levothyroxinu. Stejný účinek mají také soli vápníku a železa. Z toho důvodu je potřeba

dodržet minimálně dvou hodinový odstup mezi podáním levothyroxinu a těchto přípravků. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

Inhibitory protonové pumpy jako je omeprazol či lansoprazol zhoršují absorpci levothyroxinu, jelikož pro jeho absorpci je důležité kyselé pH žaludku, které dané léky neutralizují. Také sukralfát může snížit vstřebatelnost levothyroxinu. (Colucci, Yue, Ducharme, & Benvenga, 2013)

Účinky uhličitanu vápenatého a síranu železnatého byly prokázány pouze v prospektivních studiích. Nejednalo se o randomizované a placebem kontrolované studie. Prospektivní studie ohledně hydroxidu hlinitého se účastnilo pouze pět respondentů. U sukralfátu byla sice provedena randomizovaná a placebem kontrolovaná studie, ale účastnilo se jí pouze devět respondentů. Navíc mnohé z daných účinků byly prokázány pouze v jednotlivých případech. (Jonklaas et al., 2014)

- **Salicyláty, dikumarol, furosemid, klofibrát**

Tyto látky ve vysokých dávkách (250 mg) mohou vytěšňovat levothyroxin z vazby na plazmatické proteiny a tím způsobit zvýšenou frakci fT₄. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

- **Orlistat**

Při společném užívání orlistatu a levothyroxinu může dojít k hypotyreóze, popřípadě ke snížení kontroly hypotyreózy, což může být důsledek snížené vstřebatelnosti solí jodu nebo levothyroxinu. Mechanismus interakce není přesně definován. (Colucci, Yue, Ducharme, & Benvenga, 2013; Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

- **Sevelamer**

Sevelamer může také snižovat vstřebatelnost levothyroxinu. Účinky tohoto přípravku byly prozkoumány jak v retrospektivní studii, kde respondenti užívající tento přípravek potřebovali vyšší dávku levothytoxinu, aby došlo k normalizaci TSH v krvi, tak byla provedena farmakokinetická studie, která také prokázala zhoršenou vstřebatelnost levothyroxinu podávaného společně se sevelamerem. (Jonklaas et al., 2014; Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

- **Inhibitory tyrozinkinázy**

Inhibitory tyrozinkinázy jako je imatinib, sunitinib, sorafenib nebo motesanib snižují účinnost levothyroxinu a navyšují jeho dávkování. Může se jednat o důsledek změny aktivity dojodázy 3. Je důležité, aby pacienti při užívání dané kombinace léků byli sledováni a podle potřeby došlo k úpravě dávkování levothyroxinu. (Jonklaas et al., 2014; Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

- **Propylthiouracil, glukokortikoidy, beta – sympatolytika, amiodaron a konstantní látky, které obsahují jod**

Tyto látky inhibují periferní přeměnu tyroxinu na trijodtyronin. Zvláštní opatrnost je potřeba v případě, že se jedná o uzlovitou strumu s možností nerozpoznané autonomie. Amiodaron je poměrně široce užívaným lékem v kardiologii, kde plní funkci antiarytmika. Jedná se o derivát benzosulfanu, který je bohatý na jod a disponuje strukturami podobnými tyroxinu. Obsahuje až 37 % vázaného hmotnostního jodu. Běžná udržovací terapie představuje 200 mg amiodaronu, což znamená 75 mg organického jodu, tato dávka zajišťuje více než 100násobnou denní potřebu. (Dvořáková, 2016; Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018) Tento vysoký obsah jodu v amiodaronu může způsobit zhoršení hypotyreózy u pacientů s inaktivní štítnou žlázou. (Jonklaas et al., 2014) Amiodaron může ve výjimečných případech stát také za vznikem hypertyreózy. (Narayana, Woods, & Boos, 2011)

- **Setalin, chlorochin**

Tyto látky mohou stát za sníženým účinkem substituční léčby levothyroxinem a současně zvyšují hladinu TSH v krvi. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

- **Estrogeny**

Jde o látky zvyšující koncentraci TBG, globulinu vázajícího tyroxin. Z toho důvodu, ženy, které užívají antikoncepční přípravky nebo ženy v menopauze užívající substituční hormonální terapii mívají zvýšenou potřebu dávky levothyroxinu. (Dvořáková, 2016; Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

Nemoci

U pacientů se špatnou kompenzací léčby je mimo předchozí situace nutno zvážit také další faktory, kterými jsou přidružená onemocnění gastrointestinálního traktu. (Dvořáková, 2016)

Maximální vstřebatelnost je dosažena, pokud je žaludek prázdný, což poukazuje na význam žaludeční kyselosti v procesu vstřebávání. Veškeré stavy, kde je zhoršená žaludeční acidita, jako je například chronická atrofická gastritida s přidruženou infekcí *Helicobacter pylori*, vzniká požadavek na navýšení denní dávky levothyroxinu. Při infekci způsobené *Helicobacter pylori* dochází k produkci ureázy a ta neutralizuje kyselé pH žaludku, což zhoršuje vstřebatelnost řady léků včetně levothyroxinu. (Dvořáková, 2016)

Centanni ve své studii, které se účastnilo 248 respondentů potvrzuje zhoršenou vstřebatelnost levothyroxinu u nemocí GIT. V dané studii Centanni pomocí levothyroxinu léčil 248 respondentů, kteří měli polynodózní strumu. Cílem bylo strumu zredukovat nebo alespoň minimalizovat její další růst. Z celé skupiny právě 113 respondentů s polynodózní strumou mělo zhoršenou sekreci žaludeční kyseliny,

53 mělo neatrofickou gastritidu vyvolanou infekcí *Helicobacter pylori* a 60 mělo atrofickou gastritidu (31 s důkazem infekce *Helicobacter pylori* a 29 bez infekce).

Respondenti, kteří trpěli atrofickou gastritidou bez průkazu infekce *Helicobacter pylori* vyžadovali navýšit dávku o 27 %, kdežto respondenti s neatrofickou gastritidou vyžadovali navýšení pouze o 22 %. Zatímco respondenti trpící atrofickou gastritidou s průkazem infekce *Helicobacter pylori* potřebovali denní dávku levothyroxinu navýšit až o 34 %. (Centanni et al., 2006)

Vzhledem k tomu, že levothyroxin je vstřebáván především v tenkém střevě, absorpce je výrazně ovlivněna **celiakií**. Tím pádem opět dochází k navýšení dávkování levothyroxinu. Díky nastolení bezlepkové diety je možné po určité době dávku levothyroxinu snížit. (Colucci, Yue, Ducharme, & Benvenga, 2013) Také **laktózová intolerance**, **střevní giardióza** nebo **bariatrická operace** navyšují požadavek na dávku levothyroxinu. (Dvořáková, 2016)

5.1.5 Nežádoucí účinky

Pokud dojde k překročení individuálního limitu tolerance levothyroxinu, je možné, že se vyskytnou příznaky, které jsou typické pro hypertyreózu, především tehdy, pokud se dávka na začátku léčby zvýší velmi rychle. Poté dochází k srdeční arytmii, tachykardii, palpitaci, anginózním stavům, bolestem hlavy, svalovým slabostem a křečím, návalům horka, horečce, zvracení, poruchám menstruace, třesu, neklidu, nespavosti, nadměrnému pocení, úbytku hmotnosti, či průjmom. V takovéto situaci by mělo dojít ke snížení denní dávky nebo by měl být lék dokonce na pár dní úplně vysazen. Po stabilizování stavu a odeznění nežádoucích reakcí, může být léčba opatrně opět zahájena.

V případě zvýšené citlivosti na některou složku přípravku Euthyrox se může vyskytnout alergická reakce s projevy na kůži nebo v rámci dýchacího systému. Hlášen byl angioedém. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

5.1.6 Farmakokinetika

Levothyroxin se obvykle podává v perorální formě, ale lze jej podat také intravenózně nebo ve formě transdermálního gelu, ale tyto lékové formy nejsou v České republice registrovány. (Švihovec et al., 2018)

Absorpce

Po perorálním podání se levothyroxin vstřebává přibližně z 82 %. Úroveň vstřebatelnosti je snížena u hypotyreózních pacientů. K vstřebávání dochází během prvních tří hodin, převážně v horní části tenkého střeva. V duodenu je absorbováno 21 %, v jejunu 45 % a v ileu 34 %. V závislosti na tom pacient, kteří jsou po resekci střeva vyžadují vyšší dávky levothyroxinu. T max, tedy doba maximální koncentrace je variabilní. Colucci uvádí T max u eutyroidních dobrovolníků 2 hodiny a u pacientů s hypotyreózou je doba prodloužena na 3 hodiny. Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox

udává Tmax 5 až 6 hodin. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018; Colucci, Yue, Ducharme, & Benvenga, 2013; Dvořáková, 2016)

Distribuce

Účinek hormonu nastává za tři až pět dní po jeho perorálním podání. Levothyroxin představuje extrémně silnou vazbu na specifické transportní bílkoviny (TBG, albumin, prealbumin) v rozsahu 99,97 %, proto volná frakce představuje pouze 0,01 – 0,03 %. (Švihovec et al., 2018; Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

Metabolizmus

Vzhledem k tomu, že produkce trijodtyroninu štítnou žlázou není dostatečná, tak až 80 % požadovaného T_3 vzniká z tyroxinu. Hlavní metabolickou cestou pro tyroxin je deiodace, kdy působením enzymů deiodáz dochází k vzniku trijodtyroninu. Tento děj se odehrává na úrovni periferní tkáně. Působením deiodázy D_1 a D_2 dochází k odštěpení atomu jodu na vnějším benzenovém jádře a vzniká biologicky aktivní T_3 . Působením deiodázy D_3 dochází také k odštěpení jednoho atomu jodu, ale na vnitřním benzenovém jádře, a tak vzniká neaktivní rT_3 . (Švihovec et al., 2018; Colucci, Yue, Ducharme, & Benvenga, 2013)

Biotransformace

Z důvodu vysoké vazby na plazmatické proteiny není možné levothyroxin odstranit hemodialýzou či hemoperfúzí. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018)

Eliminace

Biologický poločas levothyroxinu činí v průměru 7 dní, u hypertyreózy je o něco kratší zhruba 3 až 4 dny, zatímco u hypotyreózy je zase poločas delší asi 9 až 10 dní. Distribuční objem levothyroxinu představuje 10-12 l, což přibližně odpovídá objemu extracelulární tekutiny v těle a to znamená, že léčivo je v organizmu homogenně rozptýleno. Játra jsou orgánem, který obsahuje 1/3 extratyroideálního levothyroxinu, který je schopný se rychle vyměnit za levothyroxin v séru. Především v játrech, ale také v ledvinách, mozku či svalech jsou metabolizovány hormony štítné žlázy. Vzniklé metabolity jsou z těla eliminovány, jak močí, tak stolicí. Celková metabolická clearance levothyroxinu představuje zhruba 1,2 litrů plazmy za den. (Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox, 2018; Colucci, Yue, Ducharme, & Benvenga, 2013; Martínková, 2007)

5.2 Princip léčby

Základní strategií léčby je nahradit nedostatečnou sekreci hormonů štítné žlázy. Pomocí léčiva obsahujícího tyroxin, nebo kombinací tyroxinu s trijodtyroninem anebo výjimečně podáním samotného trijodtyroninu. Preparát by měl být podán v takové dávce, aby došlo k návratu fyziologických hodnot tyreoidálních hormonů v krvi a také k poklesu zvýšené hladiny TSH. Tedy dosažení takového stavu, jako by štítná žláza fungovala normálně. Tato situace v podstatě představuje návrat do fyziologického stavu, kdy se pacient cítí zdravý. (Zamrazil, c2007)

Jak již bylo zmíněno princip léčby hypotyreózy je poměrně prostý, jelikož spočívá v podání tyreoidálních hormonů, které jsou v krvi v nedostatečné koncentraci. Toto je možné na základě perorálních preparátů, které jsou v České republice k dispozici v tabletách s různým obsahem účinné látky. Léky uvedeny v tabulce č. 8 jsou běžně dostupné v lékárnách na lékařský předpis. Lze tedy říci, že léky jsou ekonomicky dostupné, jelikož jsou plně hrazeny zdravotní pojišťovnou. (Zamrazil, c2007)

Tabulka 8 Registrované léky užívané k léčbě hypotyreózy (substituční léčba)

Účinná látka	Výrobce	Firemní název	Balení
Tyroxin	GlaxoSmithKline	Eltroxin	tbl. 100 x 100 µg
	Berlin - Chemie Menarini	Letrox	tbl. 100 x 25, 50, 100, 150 µg
	Merck	Euthyrox	tbl. 100 x 50, 75, 100, 125, 150 µg
Trijodtyronin	PATHEON France	Cynomel	tbl. 30 x 25 µg

Zdroj (Souhrn údajů o přípravku: Cynomel, 2018; Zamrazil, c2007)

Veškeré preparáty levothyroxinu, které jsou dováženy do České republiky jsou originály opatřené ochrannou známkou. Podle Dvořákové se i přes to mohou jednotlivé preparáty vzájemně lišit v biologické dostupnosti. Je tedy možné, že pokud dojde k výměně preparátu za jiný bez změny v dávkování, může dojít ke změně hladiny volného tyroxinu až o 20 %, což bývá spojeno se zvýrazněním klinických známek hypotyreózy. Z tohoto důvodu se nedoporučuje změna firemního preparátu bez udání adekvátního důvodu. (Dvořáková, 2016) Zatímco Zamrazil je toho názoru, že účinnost preparátů jednotlivých firem se nijak zásadně neliší. (Zamrazil, c2007)

Ve většině případů se k celoživotní substituční léčbě hypotyreózy využívá levotočivá forma tyroxinu, ale ve výjimečných případech lze užívat k léčbě hypofunkce štítné žlázy také trijodtyronin. Jedná se především o stav, kdy je zapotřebí v krátkém čase dosáhnout eutyreózy – normální saturace organismu hormony štítné žlázy. Nebo se léčba pomocí trijodtyroninu používá v případě rychlého odeznění substituční léčby. Konkrétně se jedná o případ léčby karcinomu štítné žlázy v různých fázích onemocnění. Trijodtyronin má totiž mnohem rychlejší nástup účinku než tyroxin. Efekt lze pozorovat již za 8 až 12 hodin. (Zamrazil, c2007)

Levothyroxin je dle doporučení American Thyroid Association z roku 2014 doporučen jako standartní terapie pro hypotyreózu, a to jednak kvůli jeho dobré účinnosti, ale také kvůli pozitivním dlouhodobým zkušenostem s jeho přínosy a příznivým profilem vedlejších účinků, jelikož na hormon nevzniká alergie pouze výjimečně se může objevit reakce na stabilizační látky v tabletě. Dalšími výhodami farmakoterapie levothyroxinem je jeho dobrá střevní vstřebatelnost, dlouhý sérový poločas a nízké náklady. Navíc podání levothyroxinu umožňuje zachování přirozeného regulačního mechanismu deiodace. Nevýhodou u substituční terapie levothyroxinem může představovat pozvolně nastupující metabolický účinek tyroxinu. Jelikož k plné kompenzaci dochází až po 2-4 týdnech po aplikaci léčiva. (Marek & Hána, 2017; Jonklaas et al., 2014; Zamrazil, c2007)

Nicméně u určité skupiny osob představující zhruba 10-15 % je substituční léčba tyroxinem nedostatečná. Z toho důvodu je u těchto lidí testován účinek kombinované terapie. Zmiňovaná terapie je indikována u těchto případů:

- nemožnost normalizace stavu pacienta,
- přetrvávající psychické problémy především ve formě deprese při léčbě hypotyreózy,
- myxedémové kóma, kdy se předpokládá snížená aktivita dekodáz. (Jiskra, 2015)

Jenže následující metaanalýza čítající bezmála 11 randomizovaných studií, které dohromady představují 1216 respondentů došla k závěru, že kombinovaná terapie (levothyroxin + trijodtyronin) není účinnější než monoterapie levothyroxinem. (Grozinsky-Glasberg, Fraser, Nahshoni, Weizman, & Leibovici, 2006)

Na princip léčby má vliv řada faktorů, jako je věk, celkový zdravotní stav pacienta, délka trvání onemocnění, tíže funkční poruchy, gravidita a další. Proto je zapotřebí aplikovat substituční léčbu levothyroxinem zcela individuálně. (Zamrazil, c2007; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Laňková, 2009)

Při zahájení terapie je především velmi důležitý stav **kardiovaskulárního systému** u daného pacienta. Jelikož po nasazení hormonální substituce dochází k vzestupu nároků v rámci organismu, zvyšuje se minutový objem a také celková práce myokardu. U těchto pacientů je zvýšené riziko akutní ischemické choroby srdeční. Z toho důvodu je nutné léčbu zahajovat s patřičnou opatrností. Začíná se na poměrně malých dávkách od 15 do 50 µg na den, s postupným navyšováním. Spíše než hodnoty TSH a tyreoidálních hormonů, je především zapotřebí kontrolovat oběhové parametry a celkový stav pacienta. Hodnoty hormonů štítné žlázy lze zvažovat, až v rámci posouzení definitivního stavu substituce. (Zamrazil, c2007; Zamrazil, & Němec, 1995; Laňková, 2009)

Pro strategii léčby je významným faktorem **věk**, což potvrzuje řada lékařů a publikací včetně American Thyroid Association. (Vellanki, 2015 a) Devdhar tento fakt ale vyvrací, a to na základě retrospektivní studie prezentované na 14. mezinárodním kongresu štítné žlázy v Paříži v roce 2010, kdy přichází s tvrzením, že pokud faktory jako je pohlaví, menstruační stav a stupeň nadváhy jsou zvažovány společně, věk neovlivňuje požadavek na množství podávaného levothyroxinu. (Devdhar, Drooger, Pehlivanova, Singh, & Jonklaas, 2011)

Přesto že dávkování levothyroxinu je velmi individuální, obecně se udává dávka 1,6 µg na 1 kg tělesné váhy pacienta s úplnou dysfunkcí tkáně. Denní dávka ale kolísá mezi hodnotami 75-200 µg, někdy i více. Postup léčby je takový, že se začíná na malých dávkách s postupným navyšováním po 3-6 týdnech, záleží na hodnotě TSH a subjektivních pocitech pacienta. Dřívější kontroly nemají smysl, jelikož TSH reaguje na substituční hladiny T₄ s určitým zpožděním. (Jiskra, 2015; Laňková, 2009)

- **U starých nebo polymorbidních lidí**, u kterých je trvání hypotyreózy dlouhodobé je nutná velká opatrnost. Terapie začíná na velmi nízké dávce 12,5-50 µg na den s postupným navyšováním dle hodnoty TSH, která je u starších lidí vyšší. Po této dávce může dojít k paradoxnímu zhoršení stavu, tedy k zhoršení subjektivních příznaků hypotyreózy. V rámci této terapie je zapotřebí bedlivé sledování klinického stavu pacienta, především srdeční akce. V intervalech dvou až tří týdnů je zapotřebí sledovat také EKG s ohledem na srdeční rytmus a známky ischemické choroby srdeční, hodnoty TSH, FT₄, a to v intervalu 6 týdnů až 3 měsíců. (Jiskra, 2015; Vellanki, 2015 b; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Zamrazil, c2007)
- **U mladých jinak zdravých osob**, kde hypotyreóza nejspíš netrvá nijak dlouho (2 až 3 roky) se začíná na 75-100 µg denně, dávku lze navyšovat po 4 až 6 týdnech o 25-50 µg denně. Také u těchto pacientů je nutná pravidelná kontrola pulsu, subjektivních pocitů, reflexu Achillovy šlachy, TSH a tyreoidálních hormonů. Je nutno dávat pozor na to, aby hladina T₄ a T₃ nebyla příliš vysoká, jelikož předávkování vede k riziku oběhových komplikací a urychluje nástup osteoporózy. (Jiskra, 2015; Límanová, Zamrazil, & Němec, 1995; Zamrazil, c2007)

Plná dávka bez postupného navyšování je podávána u mladých pacientů po totální tyreoidektomii v rámci léčby karcinomu štítné žlázy, nebo u pacientek, kdy hypotyreóza je diagnostikována v graviditě. (Marek & Hána, 2017; Zamrazil, c2007)

Jonklaas na základě své prospektivní studie, které se účastnilo 50 respondentů po tyreoidektomii zjistila, že příslušná dávka levothyroxinu, která může normalizovat hladinu TSH je u mužů i žen stejná, tedy 1,7 µg na kilogram tělesné váhy. Jen u premenopauzálních žen bylo potřeba podat vyšší dávky levothyroxinu než u postmenopauzálních žen a než u mužů. (Jonklaas, 2010)

Celková dávka levothyroxinu, která zajišťuje optimální saturaci tyroxinu v organismu je tedy bezpochyby závislá na věku, což potvrzuje předchozí text opřený o řadu odborné literatury. Dále lze říci, že dávka stoupá s tělesnou hmotností, nezávisí na pohlaví a je ovlivněna hormonálním stavem. (Dvořáková, 2016)

PRAKTICKÁ ČÁST

6 STANOVENÍ CÍLE A FORMULACE HYPOTÉZY

6.1 Cíl výzkumu

Podstatou mojí diplomové práce je jednak shrnout poznatky ohledně nemoci štítné žlázy a jednak sjednotit informace týkající se levotyroxinu a jeho vlastností. Hlavním cílem výzkumu v rámci práce je zjistit, do jaké míry je gastrointestinální absorpce levothyroxinu ovlivněna tekutinou, která je zvolena k jejímu zapití.

6.2 Hypotéza

Domnívám se, že:

Hypotéza: Pokud je k zapití levothyroxinu zvolena voda, je jeho gastrointestinální absorpce lepší než v případě, kdy je k zapití levothyroxinu užitý černý čaj či kravské mléko.

7 METODIKA PRÁCE

7.1 Metoda tvorby a analýzy dat

Jako podklad pro získání informací k výzkumné části diplomové práce mi posloužil formulář "test vstřebatelnosti levothyroxinu" (viz. příloha č. 1). Tento formulář je zcela anonymní, aby nedošlo k narušení ochrany soukromí.

Formulář v hlavičce obsahuje data ohledně pohlaví, věku, výšky, váhy a následného vypočítaného BMI. Dále obsahuje: data ohledně druhu a množství vypité tekutiny sloužící k zapití levothyroxinu, údaj o užívání antacid a v závěru jsou uvedena data týkající se samotného odběru.

7.2 Organizace výzkumu

Praktická část práce mohla být zahájena až poté, co byly veškeré náležitosti schváleny Etickou komisí (viz. příloha č. 2). Proto výzkum začal 13. 12. 2018 a trval až do konce května 2019. Mezi jednotlivými odběry byl nutný časový rozestup, kvůli dlouhému poločasu rozpadu levothyroxinu. Šetření probíhalo na III. interní klinice VFN v Praze pod odborným lékařským dohledem.

V rámci výzkumu byla sledována vstřebatelnost levothyroxinu pomocí opakovaných odběrů krve se stanovením hladiny volného tyroxinu po spolknutí 200 µg této látky. Bylo proto potřeba u testovaných osob provést standardní absorpční test (krevní odběr), kdy v čase 0 hodin nalačno byl testované osobě odebrán první krevní vzorek a poté podáno 200 µg levothyroxinu, který testovaná osoba zapila určitou tekutinou (voda, černý čaj nebo kravské mléko) v objemu 200 ml. Půl hodiny po odběru se mohla testovaná osoba najíst. Během testu byly všechny testované osoby pod lékařským dohledem, konkrétně vedoucím diplomové práce MUDr. Janem Krátkým. Poté následovaly další krevní odběry v intervalech 2, 4 a 6 hodin.

Jedna testovaná osoba ještě pro zajímavost podstoupila absorpční test levothyroxinu s Helicidem. Kdy 20 mg Helicidu bylo osobě podáno ráno a 20 mg večer den před testem a na další den byl proveden standardní absorpční test, kdy k zapití levothyroxinu byla použita voda.

Testované osoby se mohly rozhodnout, jestli každý odběr chtějí provést zvlášť nebo si nechají zavést kanylu po dobu trvání testu – 6 hodin. Daný odběr prováděl zkušený zdravotnický pracovník.

Tento výzkum byl anonymní a všechny testované osoby byly s průběhem šetření předem obeznámeny pomocí informovaného souhlasu (viz. příloha č. 3).

Výsledky výzkumu byly pro přehlednost zpracovány do jednotlivých grafů a tabulek.

7.3 Charakteristika zkoumané skupiny

Tohoto kvantitativního výzkumu se zúčastnilo šest zdravých osob (3 muži a 3 ženy). Celkem bylo provedeno 14 absorpčních testů, které představovaly 56 odběrů krve. Žádná testovaná osoba neměla v anamnéze onemocnění štítné žlázy a žádná neužívala léky, které by mohly měnit absorpci levothyroxinu. Nízký počet testovaných osob je zdůvodněn tím, že se jedná o invazivní výkon, který je náročný jak pro samotného testovaného, tak pro zdravotní personál.

Všech 6 testovaných osob se zúčastnilo pouze testu vstřebatelnosti levothyroxinu, kdy daný lék byl zapitý 200 ml vody. Tato šestičlenná skupina lidí představuje také skupinu kontrolní. Dalších testů vstřebatelnosti s jinými tekutinami se zúčastnil různý počet testovaných osob. Čtyři osoby podstoupily test vstřebatelnosti levothyroxinu s černým čajem, tři osoby s mlékem a jedna osoba s Helicidem.

8 VÝSLEDKY

8.1 Testovaná osoba č. 1

Testovaná osoba číslo 1 je 33letý muž, vážící 85 kg a měřící 191 cm s BMI 23,3 kg/m². Testovaný se zúčastnil třech absorpčních testů a to s:

- VODOU, kdy v tomto testu došlo k maximálnímu vzestupu hladiny volného tyroxinu již po 120 minutách od spolknutí levothyroxinu. Hladina v čase nula, nalačno před podáním levothyroxinu byla 15 pmol/l a po dvou hodinách dosáhla maxima 19,1 pmol/l.
- ČAJEM, kdy u tohoto testu maximálního vzestupu volného tyroxinu v krvi bylo dosaženo na rozdíl od vody až po 240 minutách od podání levothyroxinu. Hodnota v čase nula byla 16,2 pmol/l a po 4 hodinách vzrostla na 20,8 pmol/l.
- MLÉKEM, kdy k maximálnímu vzestupu došlo hned po 120 minutách od podání levothyroxinu stejně jako u testu s vodou. Hodnota v čase nula byla 17,2 pmol/l a po dvou hodinách vzrostla na 21,4 pmol/l.

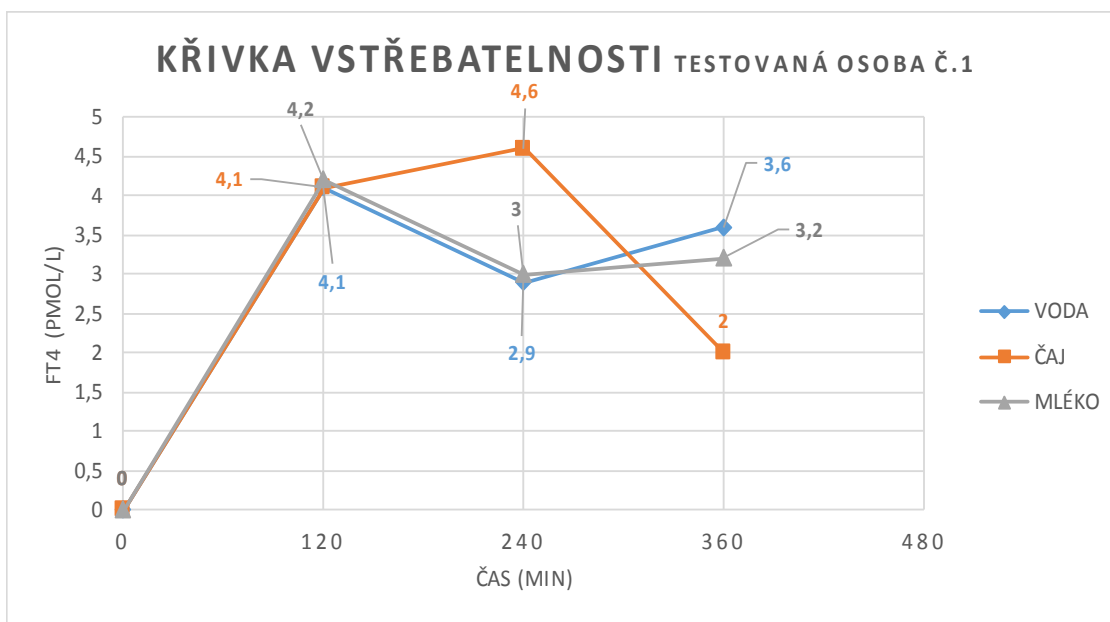
Celý průběh uvedených absorpčních testů znázorňuje tabulka č. 9.

Tabulka 9 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 1 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

TEKUTINA	ft4 (0)	ft4 (120)	ft4 (240)	ft4 (360)
VODA	15	19,1	17,9	18,6
ČAJ	16,2	20,3	20,8	18,2
MLÉKO	17,2	21,4	20,2	20,4

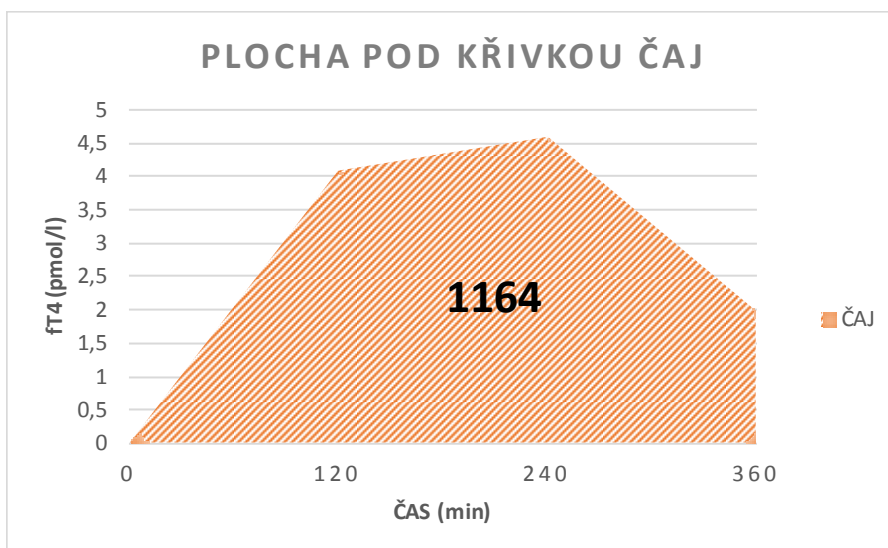
Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití jednotlivými tekutinami znázorňuje graf č. 1. Jednotlivé hodnoty pro sestavení grafu č. 1 byly získány na základě vypočteného rozdílu mezi hodnotami naměřenými v čase 2, 4 a 6 hodin a hodnotou na počátku tedy v čase nula.

Graf 1 Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou, čajem a mlékem u testované osoby č. 1 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

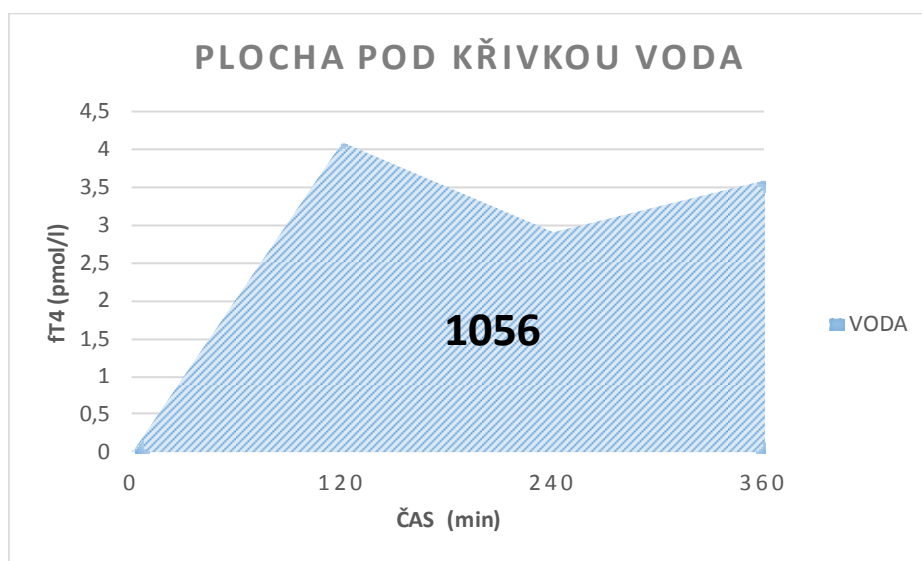


Získaná data byla také použita pro výpočet plochy pod koncentrační křivkou léčiva (AUC), která je důležitým údajem pro vyjádření biologické dostupnosti levothyroxinu. Následující tři grafy č. 2, 3 a 4 vyjadřují vypočítanou plochu pod koncentrační křivkou léčiv, která je největší u testu s čajem i přes to, že narozdíl od vody a také mléka u čaje bylo dosaženo maxima až po 4 hodinách. Lze na základě výsledků říci, že nejlepší biologická dostupnost levothyroxinu u této konkrétní testované osoby je poté co L – tyroxin zapila černým čajem. Vstřebatelnost levothyroxinu po zapití mlékem se nijak nelišila od situace, kdy bylo léčivo zapito vodou.

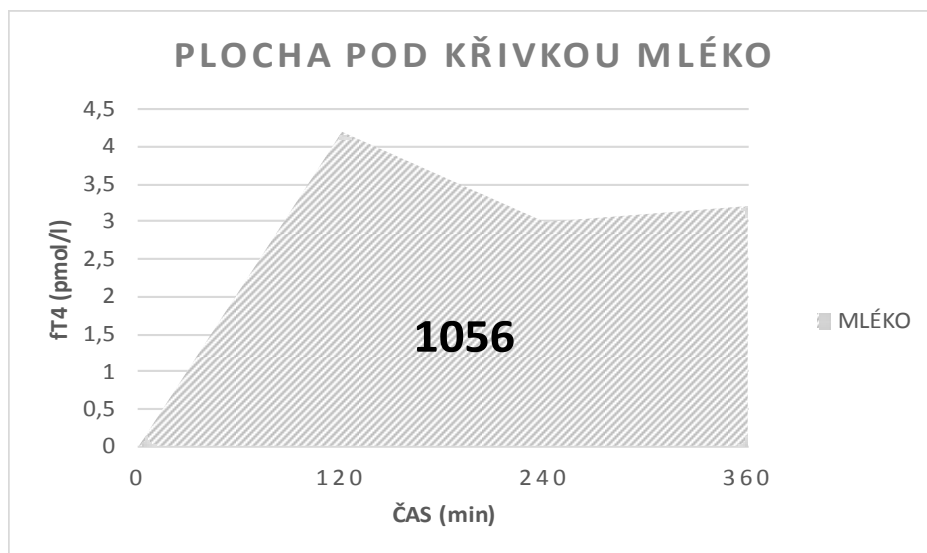
Graf 2 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití čajem u testované osoby č. 1



Graf 3 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 1



Graf 4 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití mlékem u testované osoby č. 1



8.2 Testovaná osoba č. 2

Jedná se o 31letou ženu s váhou 60 kg, výškou 168 cm a BMI 21,2 kg/m². Testovaná osoba podstoupila test s:

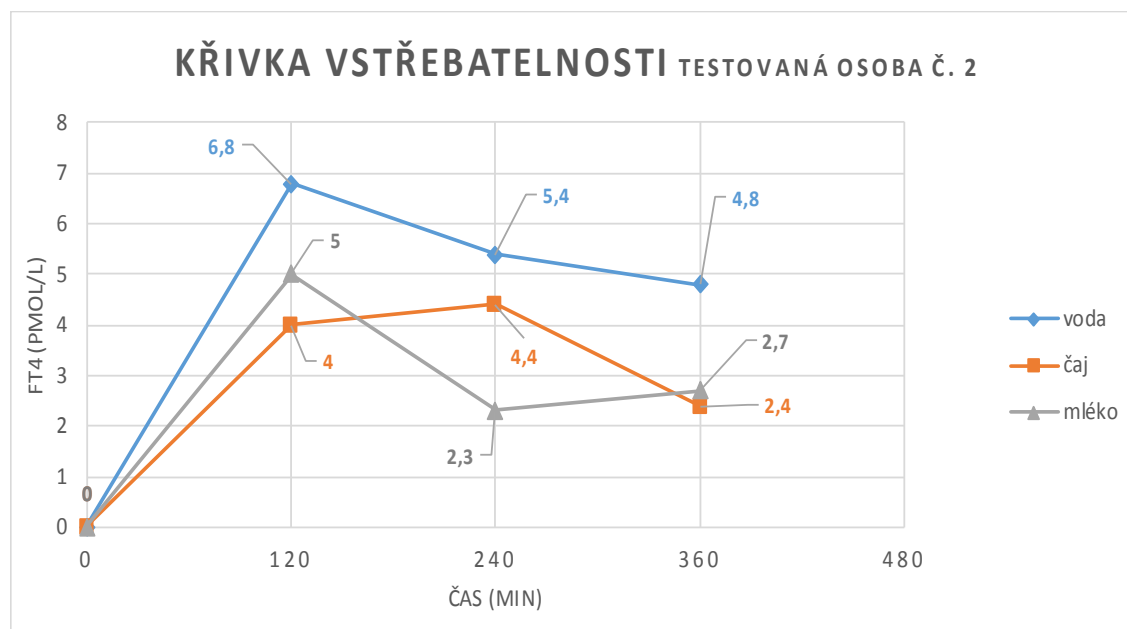
- VODOU, kdy největšího maxima v rámci vstřebávání z gastrointestinálního traktu do krve bylo dosaženo již po 120 minutách. Hladina volného tyroxinu naměřená nalačno v čase 0 stoupla z hodnoty 15,2 pmol/l na 22 pmol/l.
- ČAJEM, kdy maximální hodnoty volného tyroxinu v krvi bylo dosaženo na rozdíl od vody až po 240 minutách. Hodnota fT₄ stoupla z 15,6 pmol/l na 20 pmol/l.
- MLÉKEM, kdy maximálního vzestupu hladiny fT₄ bylo dosaženo stejně jako u vody, tedy po 120 minutách. Hladina fT₄ z hodnoty naměřené nalačno v čase nula 15,8 pmol/l stoupla na 20,8 pmol/l.

Z jednotlivých hodnot naměřených v krvi během absorpčního testu levothyroxinu s různými tekutinami, což znázorňuje tabulka č. 10 byly vypočteny rozdíly od hodnoty naměřené v čase nula a výsledky byly vneseny do grafu č. 5. Tento graf znázorňuje křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití různými tekutinami u testované osoby č. 2.

Tabulka 10 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 2 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

TEKUTINA	ft4 (0)	ft4 (120)	ft4 (240)	ft4 (360)
VODA	15,2	22	20,6	20
ČAJ	15,6	19,6	20	18
MLÉKO	15,8	20,8	18,1	18,5

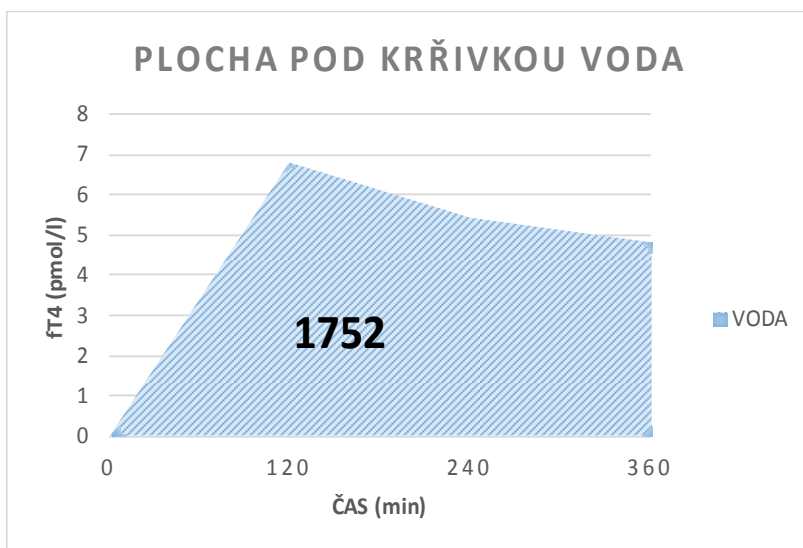
Graf 5 Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou, čajem a mlékem u testované osoby č. 2 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)



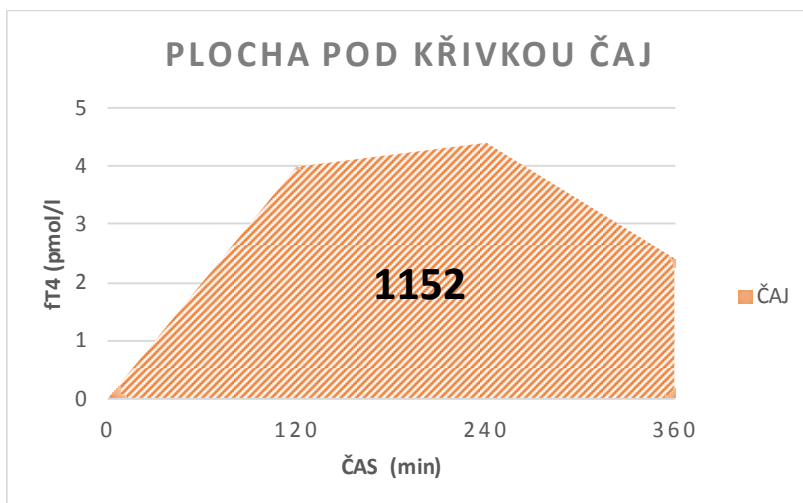
Na základě vypočítané plochy pod koncentrační křivkou léčiva podle lichoběžníkového pravidla, lze konstatovat, že nejlepší vstřebatelnost levothyroxinu byla u testované osoby č. 2 po zapití vodou následně čajem a nejhorší absorpci vykazuje levothyroxin poté co byl zapitý mlékem.

Následující tři grafy č. 6, 7 a 8 znázorňují jednotlivé plochy pod koncentrační křivkou léčiva u testované osoby číslo 2.

Graf 6 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 2



Graf 7 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití čajem u testované osoby č. 2



Graf 8 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití mlékem u testované osoby č. 2



8.3 Testovaná osoba č. 3

Jedná se o 46letého muže, jehož váha je 69 kg a výška 185 cm, na základě čehož bylo vypočítáno BMI 20,1 kg/m². Tato testovaná osoba, stejně jako všechny ostatní podstoupila test s vodou a výjimečně pro zajímavost podstoupila testovaná osoba č. 3 také absorpční test s Helicidem, kdy tento inhibitor protonové pumpy představuje častou nežádoucí interakci ve spojitosti s užíváním levothyroxinu. Co se týče absorpčního testu s:

- VODOU, k maximální absorpci došlo hned po 120 minutách od podání levothyroxinu. Hodnota v čase nula byla 12,8 pmol/l a po dvou hodinách stoupla na 16,9 pmol/l.
- HELICIDEM, tento test byl proveden pouze u této jediné osoby pro zjištění, do jaké míry inhibitory protonové pumpy, které snižují kyselost žaludku, mají vliv na vstřebatelnost levothyroxinu. Maxima volný tyroxin v krvi dosáhl až po 4 hodinách od podání léčiva na rozdíl od vody, kde maxima bylo dosaženo již po 2 hodinách. Hodnota v čase nula byla 14, 5 pmol/l a po 240 minutách dosahovala 18, 2 pmol/l.

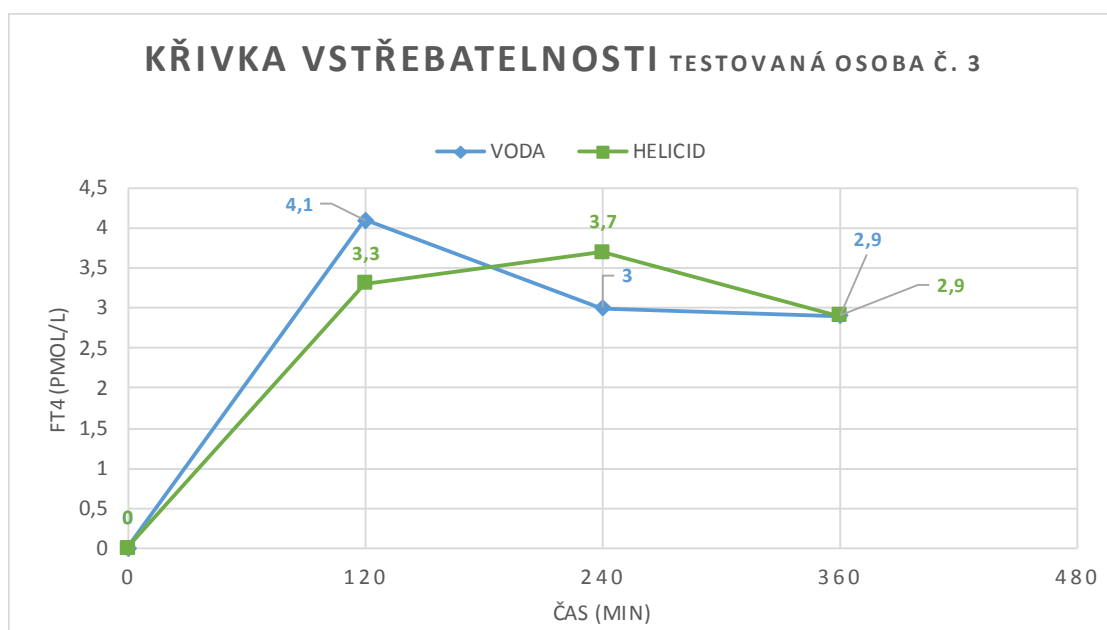
Výsledky naměřených hladin volného tyroxinu v krvi během obou testů jsou uvedeny v tabulce č. 11.

Tabulka 11 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 3 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

TEKUTINA	ft4 (0)	ft4 (120)	ft4 (240)	ft4 (360)
VODA	12,8	16,9	15,8	15,7
HELICID	14,5	17,8	18,2	17,4

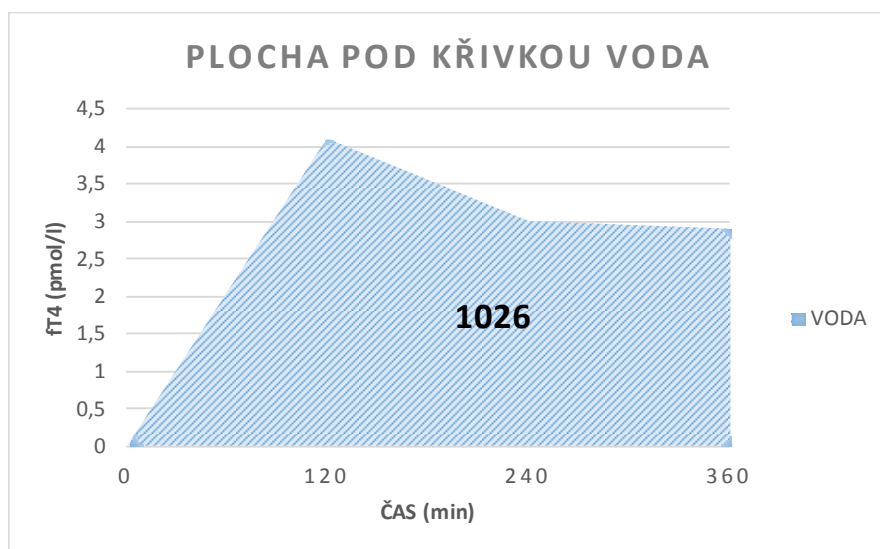
Poté co byly hodnoty naměřené v čase 120, 240 a 360 minut odečteny od hodnoty naměřené v čase nula vznikla křivka vstřebatelnosti levothyroxinu v závislosti na tom, jestli léčivo bylo zapito vodou nebo byl užit také Helicid. Tuto křivku vystihuje graf č. 9.

Graf 9 Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou a užití Helicidu u testované osoby č. 3 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

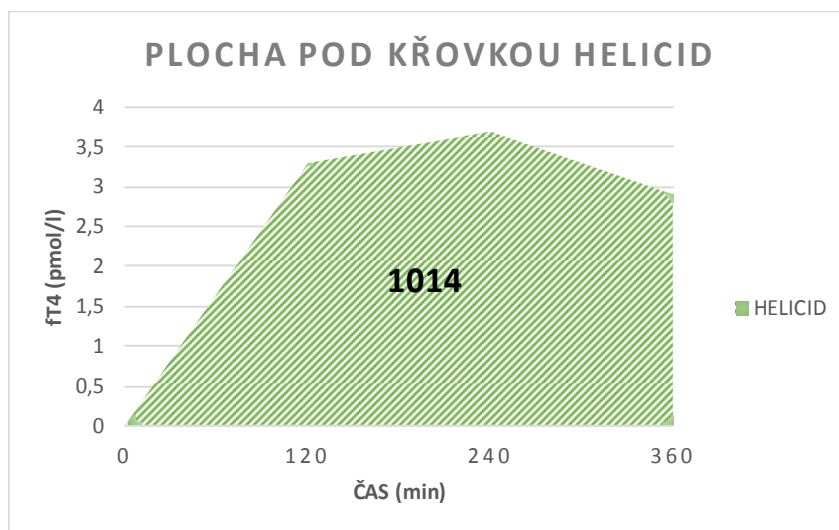


Dále získané hodnoty byly využity pro výpočet plochy pod koncentrační křivkou léčiva, která slouží pro získání informací o biologické dostupnosti levothyroxinu. Z následujících dvou grafů č. 10 a 11 vyplývá, že pokud je levothyroxin zapitý vodou, tak je jeho vstřebatelnost o něco lepší než po užití Helicidu.

Graf 10 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 3



Graf 11 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou a užití Helicidu u testované osoby č. 3



8.4 Testovaná osoba č. 4

Testovaná osoba č. 4 je 34letý muž s výškou 193 cm, váhou 91 kg a BMI 24,4 kg/m². Daná testovaná osoba absolvovala absorpční test s:

- VODOU, kdy maxima v rámci vstřebatelnosti z gastrointestinálního traktu do krevního oběhu bylo dosaženo již po 120 minutách, hladina volného tyroxinu stoupla z hodnoty 17,2 pmol/l naměřené v čase nula, nalačno na 20,7 pmol/l po již zmiňovaných dvou hodinách.
- ČAJEM, kdy maxima, tedy hodnoty 19,7 pmol/l bylo dosaženo až po 240 minutách od podání levothyroxinu. Hodnota v čase nula, ze které došlo k maximální vstřebatelnosti L – tyroxinu byla 16,7 pmol/l.
- MLÉKEM, kdy maxima stejně jako u čaje bylo dosaženo až po 4 hodinách. Hladina volného tyroxinu v čase nula byla 15,1 pmol/l a po 240 minutách se dostala na maximální hodnotu 18,6 pmol/l.

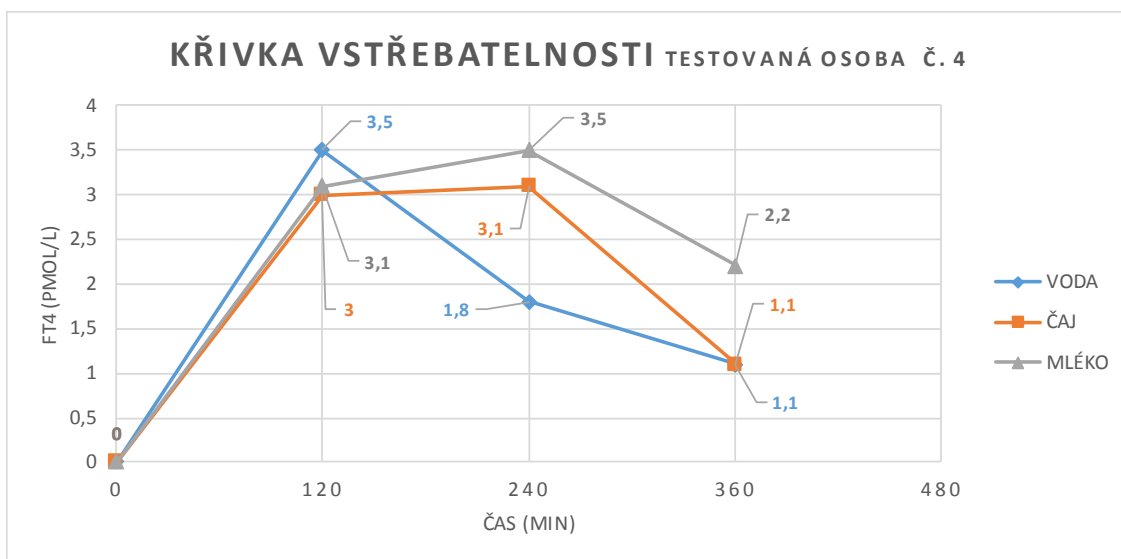
Ostatní hodnoty z jednotlivých odběrů znázorňuje tabulka č. 12.

Tabulka 12 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 4 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

TEKUTINA	fT4 (0)	fT4 (120)	fT4 (240)	fT4 (360)
VODA	17,2	20,7	19	18,3
ČAJ	16,7	19,7	19,8	17,8
MLÉKO	15,1	18,2	18,6	17,3

Data uvedená v tabulce č. 12 posloužila k sestavení grafu č. 12, který vyjadřuje křivku vstřebatelnosti levothyroxinu podle druhu tekutiny, kterou byl zapitý. Poté co byl vypočítán rozdíl hodnot od počáteční nulové hodnoty byl sestaven následující graf č. 12.

Graf 12 Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou, čajem a mlékem u testované osoby č. 4 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

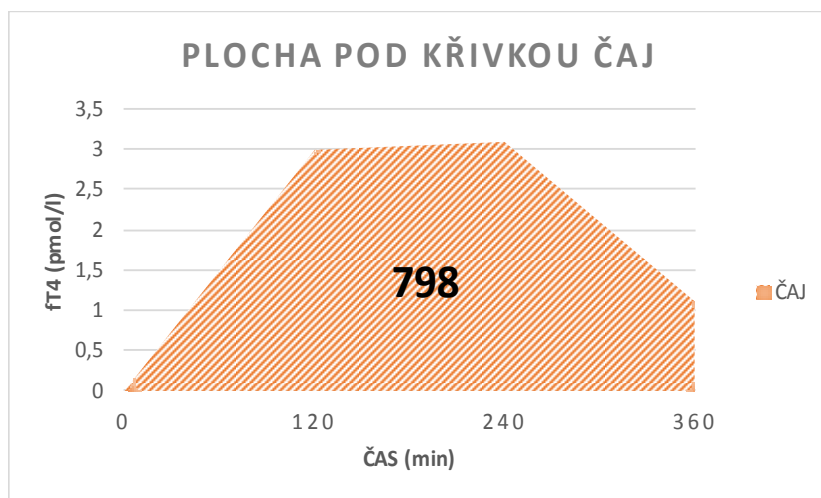


Přesto, že u čaje i mléka bylo maxima dosaženo až po 240 minutách, na základě vypočítaných hodnot plochy pod koncentrační křivkou léčiva, lze říci, že u dané testované osoby bylo největší vstřebatelnosti dosaženo poté co levothyroxin zapila mlékem, o něco horší vstřebatelnost byla po zapití černým čajem a nejhorší vstřebatelnost byla zaznamenána poté co levothyroxin testovaná osoba zapila vodou. Dané zjištěné údaje vykreslují tři následující grafy č. 13, 14 a 15.

Graf 13 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití mlékem u testované osoby č. 4



Graf 14 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití čajem u testované osoby č. 4



Graf 15 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 4



8.5 Testovaná osoba č. 5

Dvacetipětiletá žena, vážící 55 kg a měřící 163 cm, s BMI 20,7 kg/m², představuje testovanou osobu č. 5. Daná osoba podstoupila dva absorpční testy a to s

- VODOU, kdy u tohoto testu bylo dosaženo maximální hodnoty volného tyroxinu v krvi již po 120 minutách. Hladina z hodnoty 20,2 pmol/l v čase nula a nalačno stoupla po dvou hodinách na 25, 2 pmol/l.
- ČAJEM, kdy stejně jako u vody, maxima v rámci vstřebávání levothyroxinu z gastrointestinálního traktu do krevního oběhu, bylo dosaženo již po 120 minutách.

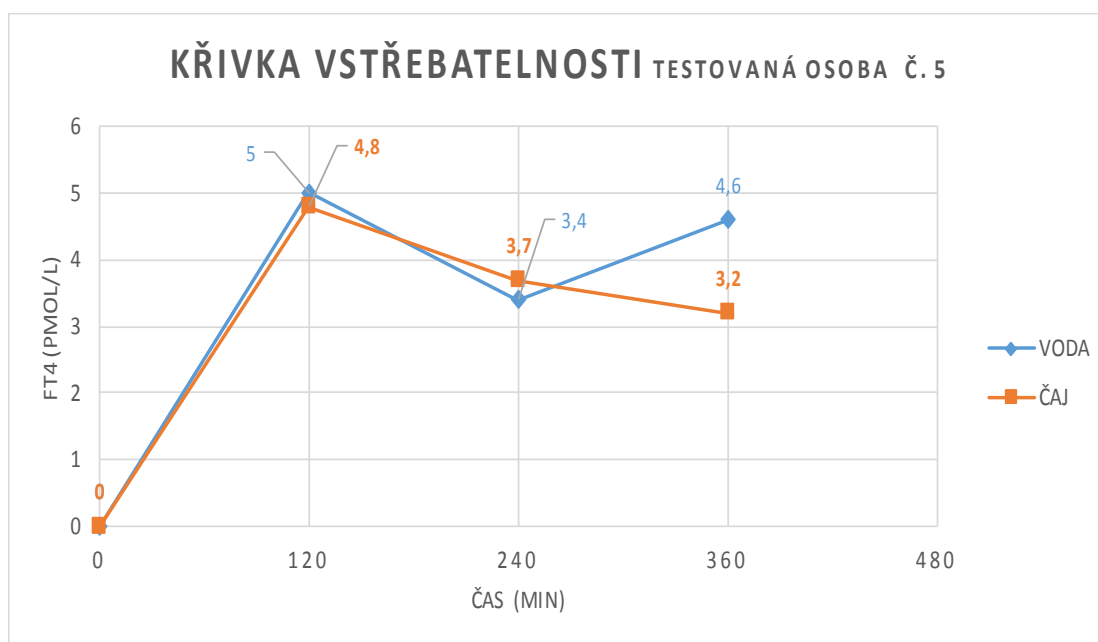
Průběžné hladiny volného tyroxinu během obou testů znázorňuje tabulka č. 13.

Tabulka 13 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 5 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

TEKUTINA	ft4 (0)	ft4 (120)	ft4 (240)	ft4 (360)
VODA	20,2	25,2	23,6	24,8
ČAJ	16,7	21,5	20,4	19,9

Po vypočítání rozdílu jednotlivých hodnot od hodnoty v čase nula vznikl graf č. 16, který znázorňuje křivky vstřebatelnosti levothyroxinu poté co byl zapitý jednak vodou a jednak čajem.

Graf 16 Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou a čajem u testované osoby č. 5 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

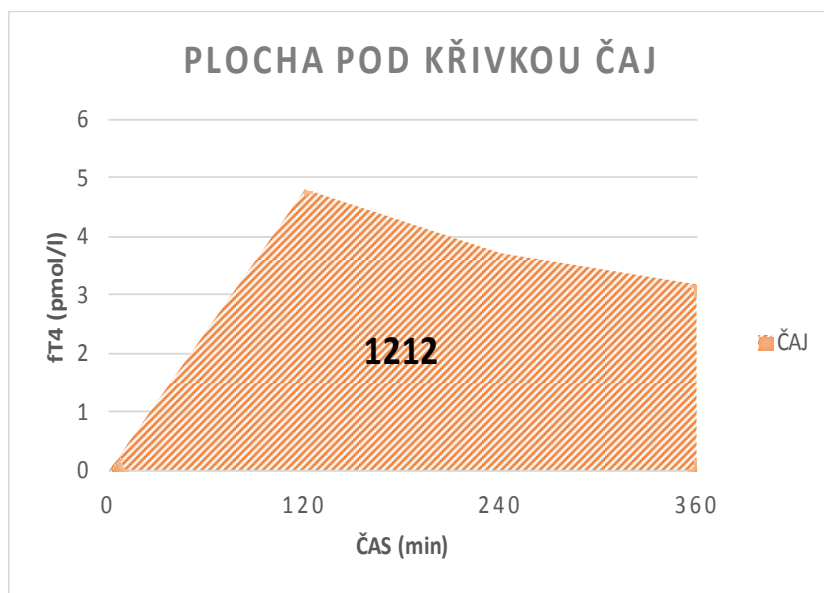


Na základě vypočítané velikosti plochy pod koncentrační křivkou léčiva, lze z daných grafů č. 17 a č. 18 vyčíst, že vstřebatelnost levothyroxinu byla o něco lepší poté co bylo léčivo zapito vodou.

Graf 17 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 5



Graf 18 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití čajem u testované osoby č. 5



8.6 Testovaná osoba č. 6

Jedná se o 26letou ženu s váhou 65 kg a výškou 173 cm, BMI 21,7 kg/m². Tato testovaná osoba se zúčastnila pouze testu s

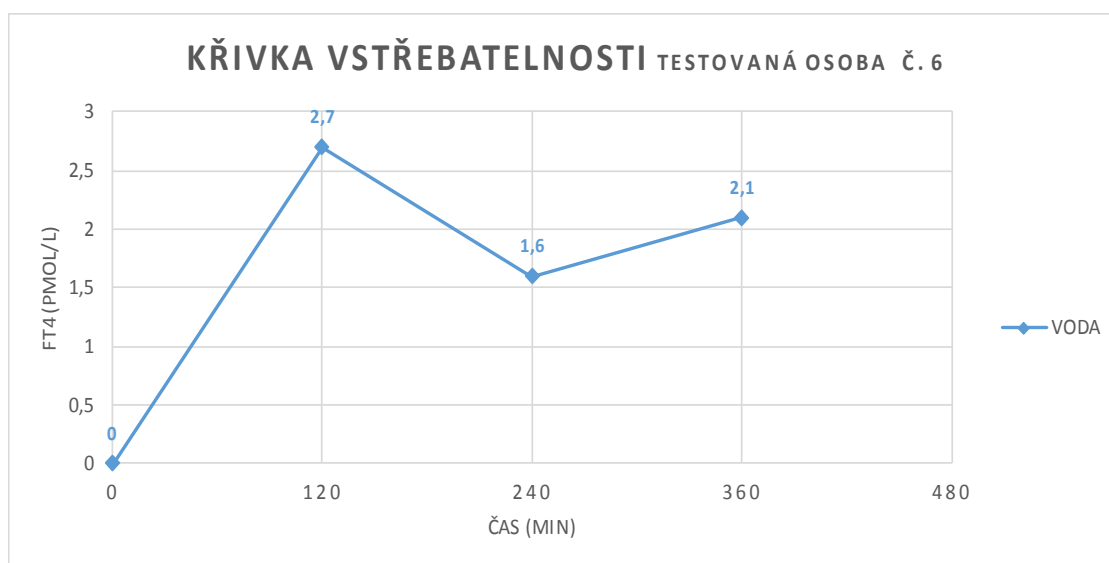
- VODOU, kdy maximální hodnoty v rámci vstřebatelnosti levothyroxinu ze zažívacího traktu do krevního oběhu, bylo dosaženo po 120 minutách. Z hodnoty v čase nula 14,5 pmol/l došlo po 120 minutách k vzestupu na 17,2 pmol/l.

Hodnoty volného tyroxinu naměřené v průběhu absorpčního testu znázorňuje tabulka č. 14. Poté co jednotlivé hodnoty naměřené během testu byly odečteny od hodnoty v čase nula vznikla data pro vytvoření grafu č. 19, který vykresluje křivku vstřebatelnosti levothytoxinu po zapití vodou v jednotlivých časových intervalech – 120, 240 a 360 minut.

Tabulka 14 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 6 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

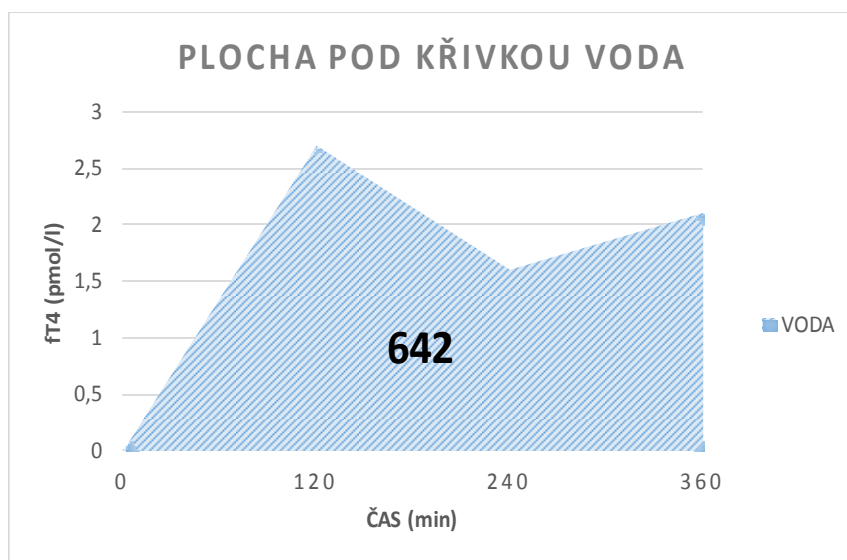
TEKUTINA	fT4 (0)	fT4 (120)	fT4 (240)	fT4 (360)
VODA	14,5	17,2	16,1	16,6

Graf 19 Křivka vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 6 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)



Pro úplnost v rámci zhodnocení vstřebatelnosti levothyroxinu poté co je zapitý vodou jsem ještě vypočítala stejně jako u všech testovaných osob plochu pod koncentrační křivkou léčiva, graf č. 20.

Graf 20 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodu u testované osoby č. 6



8.7 Absorpční test s vodou

K tomu, aby mohly být hodnoty jednotlivých testovaných osob srovnávány mezi sebou bylo potřeba data přepočítat a vztáhnout je na hmotnost testovaných osob.

Absorpční test s vodou byl proveden u všech šesti testovaných osob – u 3 mužů a 3 žen. Zároveň tyto osoby představují kontrolní skupinu vzhledem k ostatním tekutinám.

U všech osob v průběhu testu s vodou bylo maximální vstřebatelnosti levothyroxinu z gastrointestinálního traktu dosaženo již po 120 minutách od podání léčiva. Průměrný maximální vzestup hladiny volného tyroxinu v krvi byl o 0,065 pmol/l na kilogram hmotnosti, což odpovídá mediánu 0,054 pmol/l.

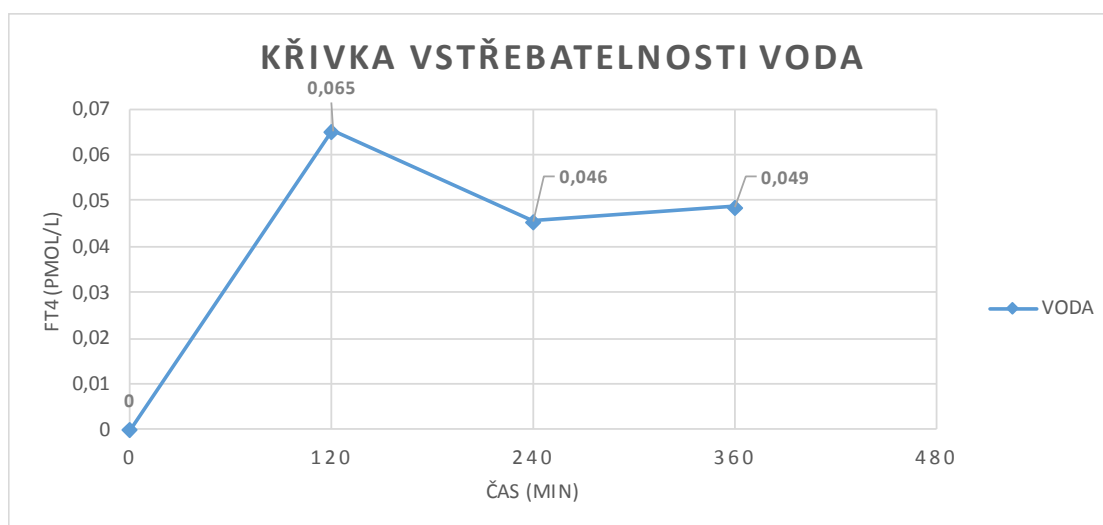
Po 240 minutách dochází k poklesu hladiny volného tyroxinu v krvi a průměrná hodnota je 0,048 pmol/l, to odpovídá mediánu 0,039 pmol/l. Po 360 minut hladina fT₄ mírně vzrůstá, a to na hodnotu 0,049 pmol/l což odpovídá mediánu 0,042 pmol/l. Veškerá výše popsaná data a také hodnoty jednotlivých testovaných osob znázorňuje následující tabulka č. 15.

Tabulka 15 Přepočítané hodnoty volného tyroxinu na tělesnou hmotnost testovaných osob v absorpčním testu s vodou (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

HODNOTY fT₄ - PŘEPOČET NA HMOTNOST				
	0	120	240	360
1	0	0,048	0,034	0,042
2	0	0,113	0,090	0,080
3	0	0,059	0,043	0,042
4	0	0,038	0,020	0,012
5	0	0,091	0,062	0,084
6	0	0,042	0,025	0,032
PRŮMĚR	0	0,065	0,046	0,049
MEDIÁN		0,054	0,039	0,042
SMĚR. ODCH		0,028	0,024	0,025

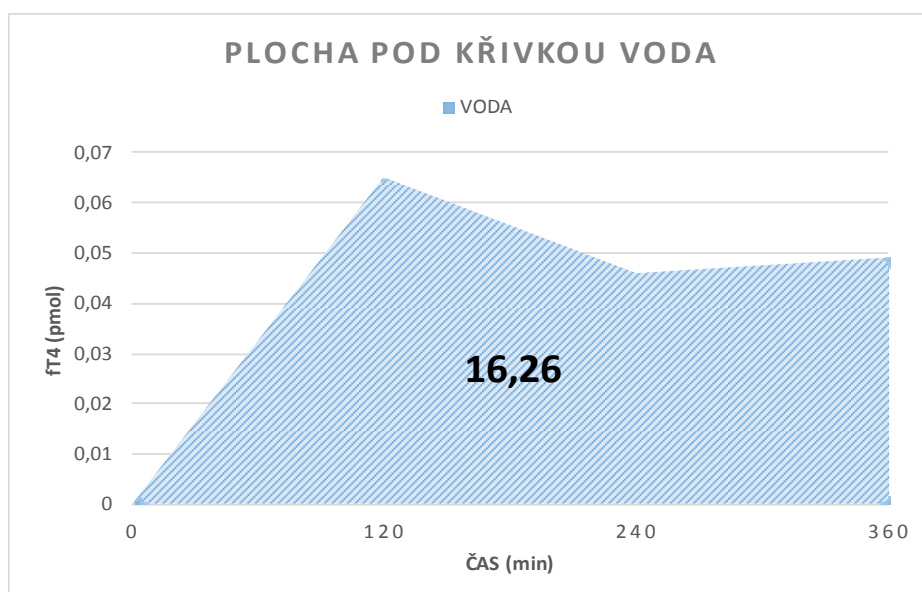
Průměrné hodnoty vycházející z tabulky č. 15 byly vneseny do grafu č. 21, který znázorňuje křivku vstřebatelnosti levothyroxinu poté co byl zapitý vodou.

Graf 21 Křivka vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou, vycházejících z průměrných dat všech testovaných osob (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)



Plocha pod koncentrační křivkou léčiva, graf č. 22, která slouží k zjištění biologické dostupnosti v tomto výzkumu konkrétně levothyroxinu, vychází opět z průměrných hodnot uvedených v tabulce č. 15.

Graf 22 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou, vycházející z průměrných hodnot všech testovaných osob



8.8 Absorpční test s čajem

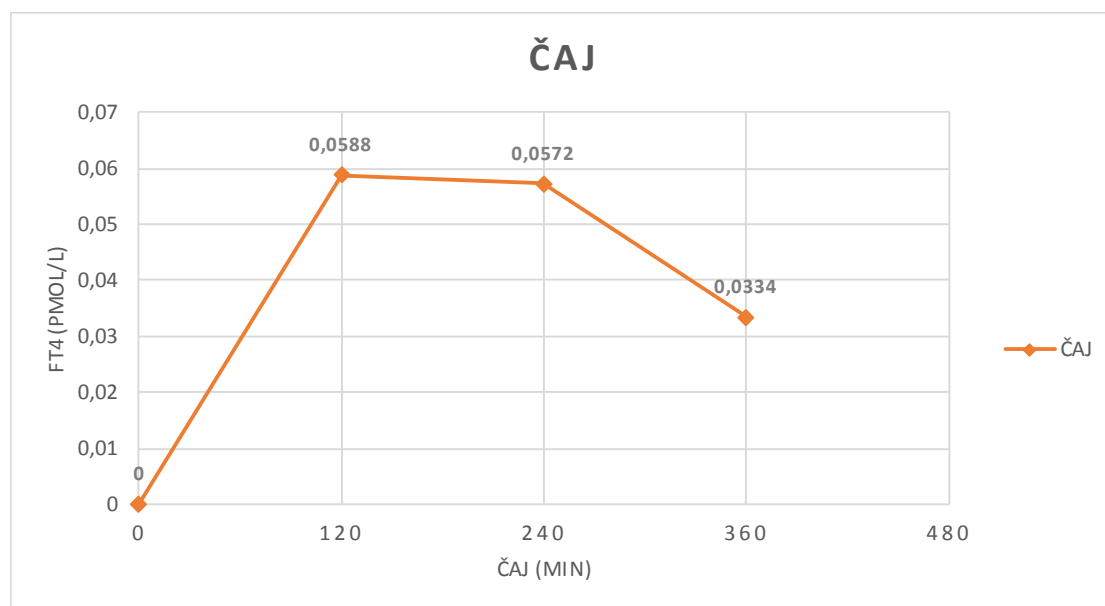
Ze získaných výsledků vyplývá, že u absorpčního testu s čajem nelze jednoznačně říci, že by maxima bylo dosaženo v jednom čase jako tomu bylo u testu s vodou. U jedné testované osoby ze čtyř bylo maxima dosaženo již po 120 minutách, ale u zbylých třech k maximální vstřebatelnosti levothyroxinu došlo až po 240 minutách. Veškeré naměřené hodnoty po přepočtu na hmotnost testovaných osob zobrazuje tabulka č. 16.

Tabulka 16 Přepočítané hodnoty volného tyroxinu na tělesnou hmotnost testovaných osob v absorpčním testu s čajem (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

HODNOTY fT4 - PŘEPOČET NA HMOTNOST				
	0	120	240	360
1	0	0,048	0,054	0,024
2	0	0,067	0,073	0,040
3	0			
4	0	0,033	0,034	0,012
5	0	0,087	0,067	0,058
6	0			
PRŮMĚR	0	0,0588	0,0572	0,0334
MEDIÁN	0	0,0575	0,0607	0,0318
SMĚR. ODCH	0	0,0235	0,0174	0,0201

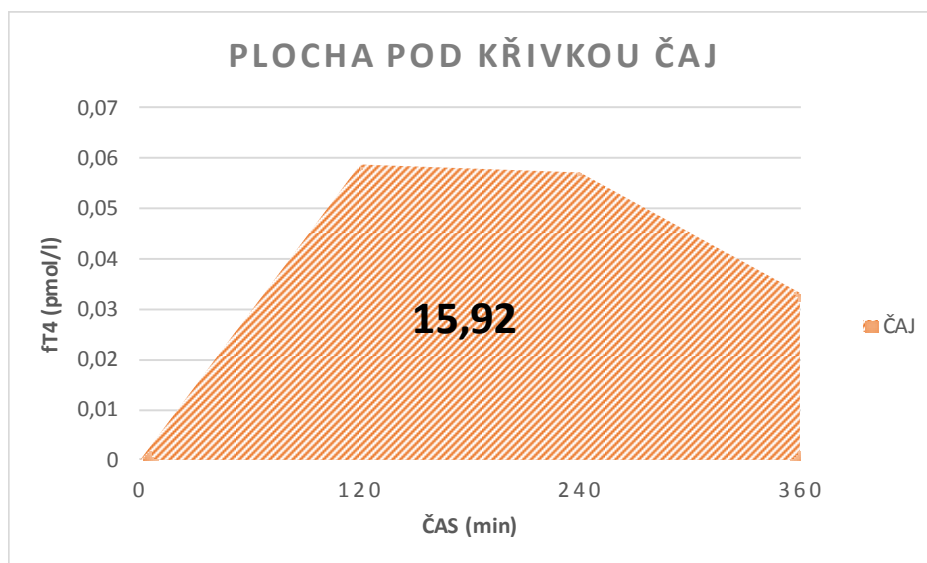
Průměrné hodnoty z tabulky č. 16 byly vneseny do grafu č. 23 na základě čehož vznikla křivka vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití černým čajem.

Graf 23 Křivka vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití čajem, vycházejících z průměrných dat testovaných osob (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)



Plocha pod koncentrační křivkou léčiva, která byla vypočítána podle lichoběžníkového pravidla a zhotovena na základě koncentrace levothyroxinu v krvi, slouží k zjištění biologické dostupnosti léčiva a je znázorněna grafem č. 24.

Graf 24 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití čajem, vycházející z průměrných hodnot testovaných osob



8.9 Absorpční test s mlékem

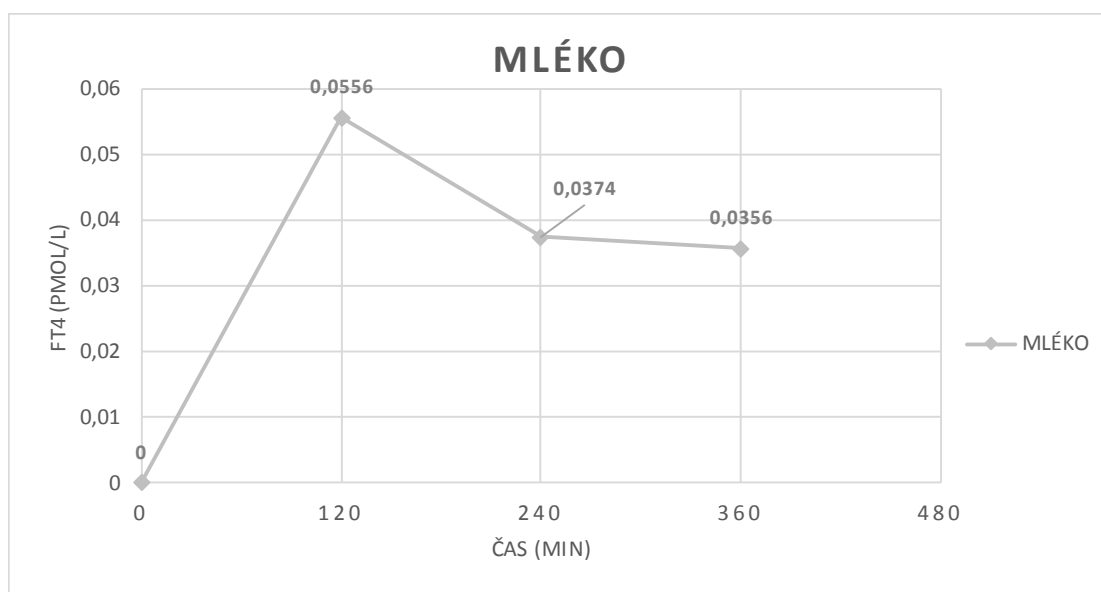
Test vstřebatelnosti levothyroxinu, kdy k jeho zapití bylo použito mléko absolvovaly tři testované osoby, je vyhodnocen takto: u jedné osoby maximální vstřebatelnost byla zaznamenána po 240 minutách ale u zbylých dvou se levothyroxin nejvíce vstřebal již za 120 min.

Průběh absorpčního testu u všech osob vystihuje tabulka č. 17, ze které lze vyčíst, že po 120 minutách došlo v průměru k vzestupu hladiny volného thyroxinu o 0,0556 pmol/l na kilogram tělesné hmotnosti testované osoby. V dalších časových intervalech hladina fT₄ pozvolna klesá. Ještě lépe než tabulka č. 17 tento fakt vystihuje graf č. 25, který znázorňuje křivku vstřebatelnosti levothyroxinu poté co byl zapitý mlékem.

Tabulka 17 Přepočítané hodnoty volného tyroxinu na tělesnou hmotnost testovaných osob v absorpčním testu s mlékem (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)

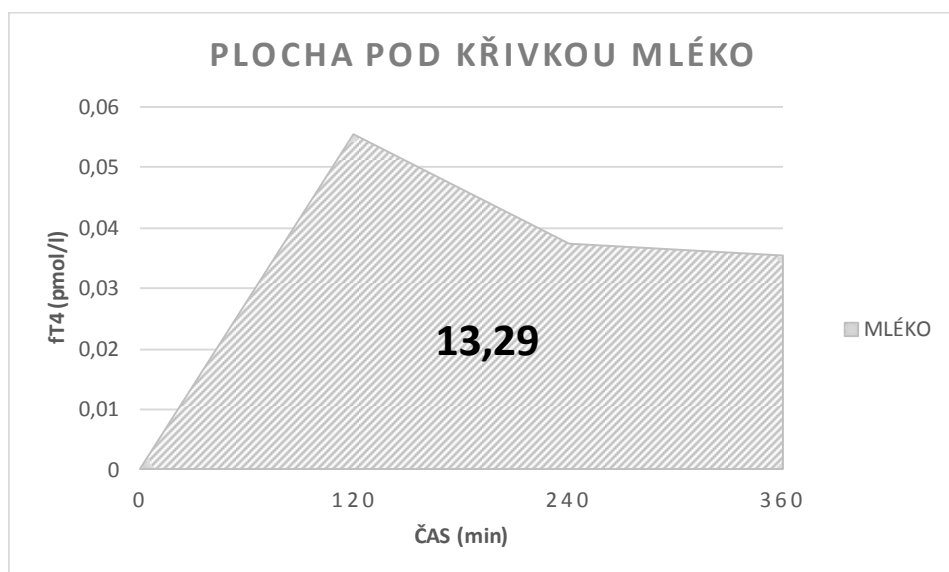
HODNOTY fT ₄ - PŘEPOČET NA HMOTNOST				
	0	120	240	360
1	0	0,049	0,035	0,038
2	0	0,083	0,038	0,045
3	0			
4	0	0,034	0,038	0,024
5	0			
6	0			
PRŮMĚR	0	0,0556	0,0374	0,0356
MEDIÁN		0,0494	0,0383	0,0376
SMĚR. ODCH		0,0252	0,0018	0,0106

Graf 25 Křivka vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití mlékem, vycházejících z průměrných dat testovaných osob (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)



Biologická dostupnost levothyroxinu poté co byl zapitý mlékem je vyjádřena pomocí vypočítané plocha pod koncentrační křivkou léčiva, což znázorňuje graf č. 26.

Graf 26 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití mlékem, vycházející z průměrných hodnot testovaných osob



9 VYHODNOCENÍ HYPOTÉZY

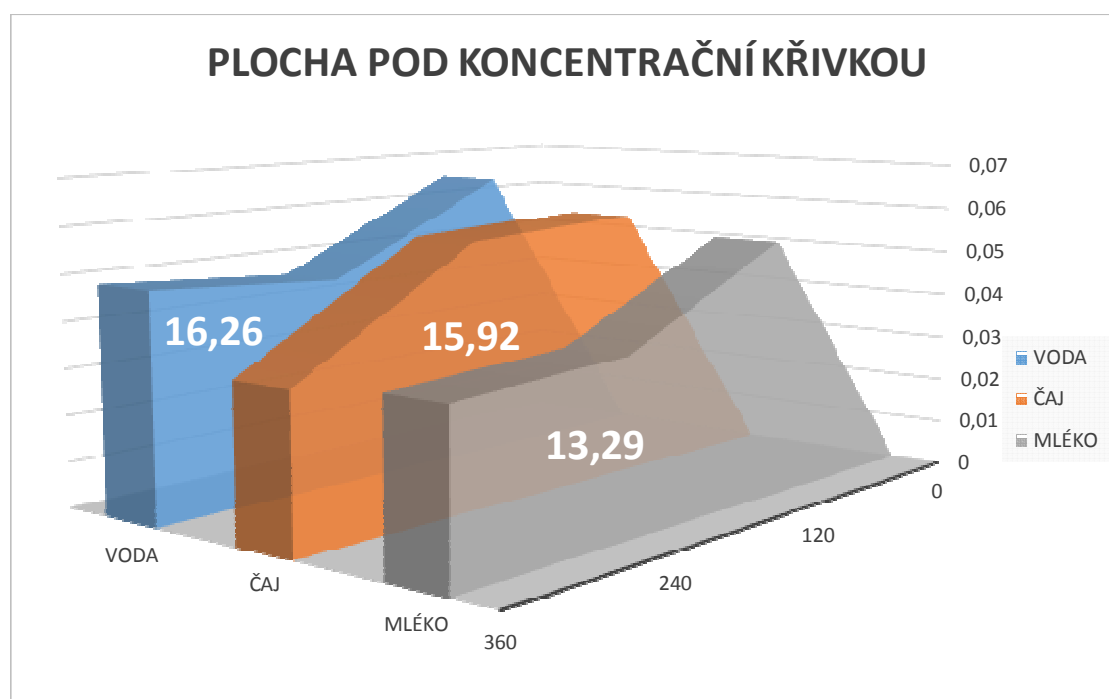
V diplomové práci jsem si stanovila jednu základní a cílovou hypotézu, kterou jsem se pomocí provedeného výzkumu v podobě absorpčního testu snažila buďto potvrdit, nebo vyvrátit.

Hypotéza: Pokud je k zapití levothyroxinu zvolena voda, je jeho gastrointestinální absorpce lepší než v případě, kdy je k zapití L – tyroxinu užitý černý čaj či kravské mléko.

Hypotéza byla potvrzena.

Tuto hypotézu potvrzuje hned několik grafů, především 22, 24 a 26. Jednotlivé grafy představují plochu pod koncentrační křivkou levothyroxinu, což nejlépe vyjadřuje biologickou dostupnost levothyroxinu u dílčích tekutin. Hodnoty v grafech vycházejí ze souhrnných údajů všech testovaných osob, které se jednotlivých testů zúčastnily. Pro přehlednost byly jednotlivé plochy pod koncentrační křivkou levothyroxinu sjednoceny do jednoho grafu č. 27, ze kterého lze konstatovat, že k zapití levothyroxinu je nejvhodnější voda.

Graf 27 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu – srovnání tekutin



10 DISKUZE

V teoretické části mé diplomové práce jsem se pokusila shrnout poznatky ohledně onemocnění štítné žlázy a vlastností levothyroxinu, který slouží k substituční léčbě snížené funkce štítné žlázy. Hlavním cílem výzkumu bylo zjistit do jaké míry a jestli vůbec mají různé tekutiny, kterými by mohl člověk zapít dané léčivo, vliv na jeho gastrointestinální vstřebatelnost.

Na základě tohoto cíle byla sestavena hypotéza a následně proveden celý výzkum s tekutinami jako je voda, černý čaj a kravské mléko.

U jedné testované osoby byl ještě pro zajímavost podán Helicid, který je často užívaným inhibitorem protonové pumpy, jehož účinkem je navozena snížená kyselost žaludku. Vlivem podání Helicidu současně s levothyroxinem dochází k narušení jeho absorpce, (Centanni et al., 2006) jelikož levothyroxin pro svou správnou vstřebatelnost potřebuje kyselé prostředí. Potvrzuje to i doporučení – užívat dané léčivo nalačno. (Dvořáková, 2016)

Uvádí se, že tyreopatie představují jedno z nejčastějších endokrinních onemocnění jak ve světě, tak u nás. Tyreoidální hormony jsou častým předepisovaným lékem, a proto je důležité znát jejich vlastnosti a interakce jak s jinými léky, tak také s potravinami a tekutinami. (Dvořáková, 2016)

Častým úskalím při léčbě levothyroxinem je jeho nesprávné užívání. Pro správnou resorpci levothyroxinu je potřeba kyselé prostředí, proto by se měl L – tyroxin užívat odděleně od ostatních léků, což ve svém článku uvádí Laňková. (Laňková, 2009) Colucci v Přehledu farmakokinetiky levothyroxinu se zmiňuje o tom, že inhibitory protonové pumpy ovlivňují absorpci levothyroxinu. (Colucci, Yue, Ducharme, & Benvenga, 2013) Tento fakt ohledně snížené vstřebatelnosti levothyroxinu vlivem účinku inhibitorů protonové pumpy potvrzuje i retrospektivní studie, ve které byla shromážděna data od 92 respondentů za dobu tří let. (Nicoloff, Low, Dussault, & Fisher, 1972)

Kromě výše zmíněných článků a studie, zhoršenou vstřebatelnost levothyroxinu po užití PPI konkrétně Helicidu se podařilo také potvrdit v mé diplomové práci. Dobře tento fakt vykresluje graf č. 11 znázorňující plochu pod koncentrační křivkou levothyroxinu po podání Helicidu, ve srovnání s předchozím grafem č. 10, který vyobrazuje plochu pod křivkou poté co k zapití levothyroxinu byla užita voda. Rozdíl v hodnotách není nijak markantní, ale vliv Helicidu je znát. Plocha pod koncentrační křivkou léčiva při užití Helicidu je menší než při užití vody.

Převážná většina pacientů na léčbu levothyroxinem reaguje příznivě a zajišťuje jim normalizaci klinického stavu a také normální hladinu TSH a fT₄. Podmínkou pro optimální léčbu je znalost mechanismů, které ovlivňují vstřebávání léku a jeho další využití v organismu. (Dvořáková, 2016)

Existuje řada látek, které zasahují do metabolismu tyreoidálních hormonů a mohou navodit neuspokojivou léčebnou kompenzaci porušené funkce štítné žlázy. Znalost takových látek a přizpůsobení se jim úpravou buď stravovacích návyků, načasování konzumace jiných léků či zvolení správné tekutiny k zapití daného léčiva vede ke zmírnění komplikací a zlepšení zdravotního stavu jedince. (Dvořáková, 2016)

Biologická dostupnost představuje jeden z významných farmakokinetických ukazatelů, jenž hodnotí množství léčiva, které se dostane v aktivní formě do krevního oběhu. Je ovlivněna řadou faktorů, a to jak na straně samotného léčiva, tak na straně organismu. Jedná se o tzv. farmaceutickou a farmakokinetickou fázi. Mezi faktory ovlivňující absorpci léčiva po perorálním podání patří fyzikálně – chemické vlastnosti léčiva, typ lékové formy, strava, rozpustnost léčiva a také biorytmy. Výsledný efekt léčiva u jednotlivých pacientů se může značně lišit od teoretických předpokladů. (Vašířová, 2017) To lze dobře vidět také na výsledcích výzkumu mé diplomové práce.

Dobrou ukázkou obrovské individuality a odklonění od jakýchkoliv teoretických předpokladů je srovnání výsledků testovaných osob číslo 2 a 4.

U obou osob byla koncentrace volného tyroxinu měřena po 2, 4 a 6 hodinách po perorálním podání 200 mg levothyroxinu, který byl zapitý vodou nebo černým čajem či kravským mlékem v objemu 200 ml.

U testované osoby č. 2, kterou lze považovat, za vzorový příklad, splňující teoretické předpoklady, byla plocha pod koncentrační křivkou významně nižší v případě, že byl levothyroxin podán současně s mlékem v porovnání s vodou. Také maximální koncentrace byla nižší při současném podání levothyroxinu a kravského mléka ve srovnání s vodou. Předpokládaným důvodem zhoršené vstřebatelnosti je fakt, že vápník obsažený v mléce vytváří s levothyroxinem nerozpustné komplexy. (Vraníková & Gajdziok, 2015)

Zjištění se opírá o literaturu jako je studie z roku 2018 od Chona, která pojednává o interferenci vápníku a absorpci levothyroxinu. Tato studie potvrzuje fakt, že pokud je k zapití levothyroxinu užitě kravské mléko, dochází k poklesu biologické dostupnosti levothyroxinu. (Chon, Reisman, Weinreb, Hershman, & Leung, 2018)

Vliv vápníku na absorpci levothyroxinu potvrzuje ve své studii také Isabelle Zamfirescu, kde z výsledků vyplývá, že přípravky obsahující vápník výrazně snížily absorpci levothyroxinu. (Zamfirescu & Carlson, 2011)

Na základě těchto zjištění by pacienti léčení levothyroxinem měli být obeznámeni s danou interferencí, aby se mohli konzumaci mléka společně s levothyroxinem vyvarovat.

Obecně se doporučuje podávat levothyroxin 30–60 minut před jídlem, a zapíjet ho vodou, aby se předešlo případným nežádoucím interakcím. (Jonklaas et al., 2014; Dvořáková, 2016)

Kromě mléka, které by mohlo vést k ovlivnění gastrointestinální absorpce levothyroxinu, byl k zapití užit také černý čaj, ten u testované osoby č. 2 opět vede k zhoršené biologické dostupnosti, což dokazuje nižší plocha pod koncentrační křivkou v porovnání s vodou. Ve srovnání s mlékem je ale vstřebatelnost po čaji lepší.

Současné zjištění podporují výsledky studie od Benvenga, který ve své studii potvrzuje sníženou absorpci levothyroxinu se současným užíváním kávy. Stejně jako kofein v kávě, tak kofein v čaji může zhoršovat jeho absorpci, což také potvrzují výsledky mého výzkumu. (Benvenga et al., 2008)

Rovněž studie od Eligera naznačuje, že užívání levothyroxinu společně s kávou zhoršuje jeho absorpci. (Eligar & Eligar, 2012).

Zatím co výsledky testované osoby č. 2 korespondují se všemi výsledky z jednotlivých studií zaměřených na absorpci levothyroxinu po daných tekutinách, tak výsledky testované osoby č. 4 se naprosto vymykají všem teoretickým předpokladům.

U testované osoby č. 4 je biologická dostupnost léčiva podle vypočítaných ploch pod koncentrační křivkou nejvyšší poté co byl levothyroxin podán současně s kravským mlékem, a naopak nejhorší biologická dostupnost léčiva na kterou poukazuje nízká hodnota plochy pod koncentrační křivkou je v případě, že levothyroxin byl zapitý vodou.

Jedná se pouze o srovnání dvou náhodných testovaných osob, z čehož nelze vyvozovat žádné závazné stanovisko.

Předchozí studie naznačují, že káva, konkrétně tedy kofein a mléko, ovlivňují substituční léčbu štítné žlázy v podobě perorálního podávání levothyroxinu.

Po srovnání výsledků všech testovaných osob v jednotlivých absorpčních testech, lze říci, že výsledky jednotlivých testů odpovídají faktům, které uvádějí, již zmíněné zdroje.

Přes poměrně dost rozdílné výsledky u jednotlivých testovaných osob po celkovém zprůměrování a přepočtu na hmotnost se dá mluvit o tom, že bez pochyby, kravské mléko z důvodu obsahu vápníku (200 ml obsahuje cca 253 mg Ca^{2+}) představuje faktor, který významně ovlivňuje absorpci levothyroxinu a zhoršuje jeho biologickou dostupnost. (Chon, Reisman, Weinreb, Hershman, & Leung, 2018) Také maximální dosažená koncentrace je nejnižší při současném podání levothyroxinu a kravského mléka jednak ve srovnání s vodou, ale také ve srovnání s čajem.

V případě užití levothyroxinu společně s černým čajem, dochází podle výsledků výzkumu jednak k zhoršené absorpci, tak také k zhoršené biologické dostupnosti v porovnání s užitím vody. Nejspíše z důvodu předpokládaného obsahem kofeinu v černém čaji, jenž je právě tím faktorem, který s největší pravděpodobností stojí za zhoršeným vstřebáváním levothyroxinu. Výzkum tedy ukázal, že společné užití černého čaje a levothyroxinu není vhodné aplikovat.

I přes to, že uvedené závěry jsou podpořeny výsledky výše zmiňovaných studií, tento výzkum byl proveden jen na velmi malém vzorku testovaných osob, a to z důvodu vysoké náročnosti jak pro testované osoby, tak pro zdravotní personál. Jedná se totiž o invazivní zásah do organismu v podobě odběru krve, který u testovaných osob proběhl čtyřikrát za den po dobu šesti hodin.

Z tohoto důvodu je možné výsledky daného výzkumu vnímat spíše jako určité doporučení či poukázání na fakt, že není možno obecně k zapíjení léků užívat jakoukoliv tekutinu, ale právě tu, která je k danému léčivu doporučena.

11 ZÁVĚR

Součástí mé diplomové práce zaměřené na gastrointestinální absorpci levothyroxinu je výzkum v podobě absorpčního testu daného léčiva, které je již dlouhá léta užíváno jako lék první volby v rámci léčby hypotyreózy. Výzkum se konkrétně týká gastrointestinální vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou, čajem či mlékem.

Přestože výsledky jednotlivých testovaných osob byly poměrně odlišné, po shrnutí veškerých dat, přepočítání na hmotnost testovaných osob a zprůměrování lze říci, že nejlepší gastrointestinální vstřebatelnost levothyroxinu byla poté co byl lék zapitý vodou. Horší vstřebatelnost vykazuje černý čaj a nejhorší gastrointestinální absorpce je zaznamenána poté co testované osoby k zapití levothyroxinu použily kravské mléko.

Na základě výsledků výzkumu by pacienti léčení levothyroxinem měli být ze strany lékaře řádně edukováni k tomu, aby dodržovali pravidla týkající se užívání levothyroxinu. Lék je možné zapíjet pouze vodou, nikoliv černým čajem či mlékem. Dané nápoje si mohou pacienti dopřát až po půlhodině od užití léčiva.

Tato diplomová práce může být nápomocná k bezpečnějšímu a účinnějšímu způsobu, užívání léků na sníženou funkci štítné žlázy. Pokud by se jednalo o rozsáhlejší práci v podobě většího počtu testovaných osob a odběrů, mohla by práce posloužit lékařům jako pomůcka v tom, jak správně edukovat své pacienty při užívání substituční léčby levothyroxinem.

12 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Astl, J. (c2013). *Chirurgická léčba nemocí štítné žlázy* (2., rozš. vyd). Praha: Maxdorf.
2. Bell, MB, FACE, D. S. H., & Ovalle, MD, F. (2001). USE OF SOY PROTEIN SUPPLEMENT AND RESULTANT NEED FOR INCREASED DOSE OF LEVOTHYROXINE [Online]. *Endocrine Practice*, 7(3), 193-194. <https://doi.org/10.4158/EP.7.3.193>
3. Benvenga, S., Bartolone, L., Pappalardo, M. A., Russo, A., Lapa, D., Giorgianni, G., et al. (2008). Altered Intestinal Absorption of L-Thyroxine Caused by Coffee [Online]. *Thyroid*, 18(3), 293-301. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0222>
4. Bílek, R., Horáková, L., Goš, R., & Zamrazil, V. (2017). Onemocnění štítné žlázy v České republice: projekt EUthyroid a vyhodnocení epidemiologických dat VZP za období let 2012–2015. *Vnitřní Lékařství*, 63(9), 548-554. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/onemocneni-stitne-zlazy-v-ceske-republice-projekt-euthyroid-a-vyhodnoceni-epidemiologickych-dat-vzp-za-obdobi-let-62117>
5. Blahoš, J., & Zamrazil, V. (Eds.). (2006). *Endokrinologie – interdisciplinární obor*. Praha: Triton.
6. Centanni, M., Gargano, L., Canettieri, G., Viceconti, N., Franchi, A., Fave, G. D., & Annibale, B. (2006). Thyroxine in Goiter, Helicobacter pylori Infection, and Chronic Gastritis [Online]. *New England Journal Of Medicine*, 354(17), 1787-1795. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043903>
7. Centrální onemocnění štítné žlázy. (2016). *Medical Tribune*, 12(13). Retrieved from <http://www.tribune.cz/tituly/mtr>
8. Colucci, P., Yue, C. S., Ducharme, M., & Benvenga, S. (2013). A review of the pharmacokinetics of levothyroxine for the treatment of hypothyroidism. *European Endocrinology*, 9(1), 40.
9. Čihák, R., & Grim, M. (2002). *Anatomie 2* (2., upr. a dopl. vyd). Praha: Grada.

10. Devdhar, M., Drooger, R., Pehlivanova, M., Singh, G., & Jonklaas, J. (2011). Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 21(8), 821-7.
11. Dvořák, J. (2002). *Štítná žláza a její nemoci: poučení pro nemocné*. Praha: Serifa.
12. Dvořáková, M. (2016). Léčba levotyroxinem – faktory ovlivňující její úspěšnost. *Vnitřní Lékařství*, 62(Suppl 3), 55. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/lecba-levotyroxinem-faktory-ovlivnujici-jeji-uspesnost-59245>
13. Eligar, P., & Eligar, V. (2012). Levothyroxine: factors affecting its intestinal absorption and metabolism. *West London Medical Journal*, 3(4), 9-14.
14. Grozinsky-Glasberg, S., Fraser, A., Nahshoni, E., Weizman, A., & Leibovici, L. (2006). Thyroxine-Triiodothyronine Combination Therapy Versus Thyroxine Monotherapy for Clinical Hypothyroidism: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Online], 91(7), 2592-2599. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0448>
15. Chon, D. A., Reisman, T., Weinreb, J. E., Hershman, J. M., & Leung, A. M. (2018). Concurrent Milk Ingestion Decreases Absorption of Levothyroxine [Online]. *Thyroid*, 28(4), 454-457. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0428>
16. Ježková, J., & Marek, J. (2016). TSH produkující adenomy [Online]. *Vnitřní Lékařství*, 62(9, Suppl 3), 77-81. Retrieved from <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2016-suppl-3/tsh-produkujici-adenomy-59253>
17. Jiskra, J. (2015). Léčba hypotyreózy a hypertyreózy. *Vnitřní Lékařství*, 61(10), 868-872. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/lecba-hypotyreozy-a-hypertyreozy-56112>
18. Jonklaas, J. (2010). Sex and Age Differences in Levothyroxine Dosage Requirement [Online]. *Endocrine Practice*, 16(1), 71-79. <https://doi.org/10.4158/EP09257.OR>

19. Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., Burman, K. D., Cappola, A. R., Celi, F. S., Cooper, D. S., Kim, B. W., Peeters, R. P., Rosenthal, M. S., Sawka, A. M., American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 24(12), 1670-751.

20. Kittnar, O. (2011). *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada.

21. Kleinová, B. (2012). *Staré víno v nové sklenici – Interakce grepu, grepové šťávy s léčivy* (Diplomová práce, Univerzita Masarykova, lékařská fakulta). Retrieved from https://is.muni.cz/th/d7b4r/Kleinova-2012-Interakce_leciv_a_grapefruitu.pdf

22. Křížová, Z. (2012). *Koncentrace hormonů štítné žlázy v krevní plazmě dojnic*. (Bakalářská práce, Univerzita Jihočeská, Zemědělská fakulta). Retrieved from https://theses.cz/id/jqg33t/BP_ZUZANA_KOV.pdf

23. Laňková, J. (2009). Onemocnění štítné žlázy z pohledu praktického lékaře. *Postgraduální Medicína*, 11(7), 794-797. Retrieved from <http://www.zdn.cz/clanek/onemocneni-stitne-zlazy-z-pohledu-practickeho-lekare-443567>

24. Lilja, J. J., Laitinen, K., & Neuvonen, P. J. (2005). Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine [Online]. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, 60(3), 337-341. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02433.x>

25. Límanová, Z. (c2006). *Štítná žláza*. Praha: Galén.

26. Límanová, Z., Jiskra, J., Moravčíková, D., & Karen, I. (2015). *Diagnostika a léčba tyreopatií*. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství.

27. Límanová, Z., Zamrazil, V., & Němec, J. (1995). *Nemoci štítné žlázy: diagnostika a terapie*. Praha: Galén.

28. Malinová, M. (2007). *Laboratorní diagnostika onemocnění štítné žlázy*. (Bakalářská práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové). Retrieved from <https://1url.cz/SMdqh>
29. Marek, J., & Hána, V. (2017). *Endokrinologie*. Praha: Galén. (Marek & Hána, 2017)
30. Markalous, B., & Gregorová, M. (2007). *Nemoci štítné žlázy: otázky a odpovědi pro pacienty a jejich rodiny* (3., aktualiz. a rozš. vyd). Praha: Triton.
31. Markalous, B., & Gregorová, M. (2007). *Nemoci štítné žlázy: otázky a odpovědi pro pacienty a jejich rodiny* (3., aktualiz. a rozš. vyd). Praha: Triton.
32. Martínková, J. (2007). *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. Praha: Grada.
33. Melicharová, L. (2007). *Onemocnění štítné žlázy a poruchy reprodukce u žen*. (Diplomová práce, Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta). Retrieved from <https://1url.cz/YMdlh>
34. Naňka, O., Elišková, M., & Eliška, O. (c2009). *Přehled anatomie* (2., dopl. a přeprac. vyd). Praha: Galén.
35. Narayana, S. K., Woods, D. R., & Boos, C. J. (2011). Management of amiodarone-related thyroid problems [Online]. *Therapeutic Advances In Endocrinology And Metabolism*, 2(3), 115-126. <https://doi.org/10.1177/2042018811398516>
36. Nicoloff, J. T., Low, J. C., Dussault, J. H., & Fisher, D. A. (1972). Simultaneous Measurement of Thyroxine and Triiodothyronine Peripheral Turnover Kinetics in Man [Online]. *Journal Of Clinical Investigation*, 51(3), 473-483. <https://doi.org/10.1172/JCI106835>
37. Rajput, R., Chatterjee, S., & Rajput, M. (2011). Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. *Journal of thyroid research*, 2011, 505239.

38. Rokyta, R. (2000). Fyziologie pro bakalářská studia v medicíně, přírodovědných a tělovýchovných oborech. Praha: ISV.

39. Ryšavá, L., & Lisníková, P. (2014). Jód – informace nejen pro maminky: jak zajistit dostatek jódu ...pro sebe ...pro miminko ...pro celou rodinu [Online]. Retrieved November 11, 2018, from http://www.szu.cz/uploads/documents/czzp/edice/Nove/jak_zajistit_dostatek_jodu.pdf

40. Sadler, T. W. (2011). *Langmanova lékařská embryologie* (10. vydání). Praha: Grada.

41. Sahajpal, R., Ahmed, R. A., Hughes, C. A., & Foisy, M. M. (2017). Probable interaction between levothyroxine and ritonavir: Case report and literature review [Online]. *American Journal Of Health-System Pharmacy*, 74(8), 587-592. <https://doi.org/10.2146/ajhp160200>

42. Sigillum Facultatis Medicae Tertiae Universitatis Carolinae Funkce buněk a lidského těla [Online]. (2013). Retrieved April 18, 2019, from <http://fb.lt.cz/skripta/xi-regulacni-mechanismy-1-endokrinni-regulace/5-hormony-stitne-zlazy-a-pristitnych-telisek/>

43. Slíva, J., & Patočková, J. (2007). Lékové interakce grapefruitové šťávy a vybraných fytofarmak. *Postgraduální Medicína*, 9(4), 389-394.

44. Souhrn údajů o přípravku: Cynomel [Online]. (2018). Retrieved June 29, 2019, from <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0185376&tab=texts>
45. Souhrn údajů o přípravku: Euthyrox [Online]. (2018). Retrieved March 6, 2019, from <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0069192&tab=texts>

46. Švihovec, J., Bultas, J., Anzenbacher, P., Chládek, J., Příborský, J., Slíva, J., & Votava, M. (Eds.). (2018). *Farmakologie*. Praha: Grada Publishing.

47. Vanderpump, M. P. J. (2011). The epidemiology of thyroid disease [Online]. *British Medical Bulletin*, 99(1), 39-51. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>

48. Vašířová, Z. (2017). Faktory ovlivňující biologickou dostupnost léčiv [Online]. *Remadia*, 27(3), 299-302. Retrieved from <http://www.remadia.cz/Okruhy-temat/Farmakologie/Faktory-ovlivnujici-biologickou-dostupnost-leciv/8-10-2lw.magarticle.aspx>
49. Vellanki, P. (2015 a). American Thyroid Association Continues to Recommend Levothyroxine as First-Line Therapy for Hypothyroidism [Online]. Retrieved February 23, 2019, from <https://www.endocrineweb.com/professional/hypothyroidism/american-thyroid-association-continues-recommend-levothyroxine-first-lin>
50. Vellanki, P. (2015 b). American Thyroid Association Guidelines on Treatment of Hypothyroidism [Online]. Retrieved February 23, 2019, from <https://www.endocrineweb.com/professional/hypothyroidism/american-thyroid-association-guidelines-treatment-hypothyroidism>
51. Vokurka, M. (2012). *Patofyziologie pro nelékařské směry* (3., upr. vyd). Praha: Karolinum.
52. Vokurka, M., & Hugo, J. (2015). *Velký lékařský slovník* (10. aktualizované vydání). Praha: Maxdorf.
53. Vraníková, B., & Gajdziok, J. (2015). Biologická dostupnost léčiva a možnosti jejího ovlivňování. *Česká A Slovenská Farmacie*, 64(1-2), 7-13. Retrieved from <http://www.prolekare.cz/ceska-slovenska-farmacie-clanek/biologicka-dostupnost-leciva-a-moznosti-jejeho-ovlivnovani-52403>
54. Zamfirescu, I., & Carlson, H. E. (2011). Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 21(5), 483-6.
55. Zamrazil, V. (c2007). *Hypotyreóza: průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha: Maxdorf.
56. Zamrazil, V., & Čeřovská, J. (2014). *Jod a štítná žláza: optimální přívod jodu a poruchy z jeho nedostatku*. Praha: Mladá fronta.

57. Žmolová, M. (2011). *Stanovení protilátek v diagnostice poruch štítné žlázy*. (Bakalářská práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové). Retrieved from <https://1url.cz/AMdqd>

SEZNAM ZKRATEK

ab TG – protilátky proti tyreoglobulinu (Anti-Thyroglobulin)

ab TPO – protilátka proti tyreoidální peroxidáze (anti-thyroid peroxidase)

AUC – plocha pod křivkou (Area Under the Curve)

CT – počítačová tomografie (computer tomography)

EKG – elektrokardiografie

fT₃ – volná biologicky aktivní frakce trijodtyroninu

fT₄ – volná biologicky aktivní frakce tyroxinu

GB – Graves – Basedowova choroba

GIT – gastrointestinální trakt

L – tyroxin – levothyroxin

mRNA – mediátorová ribonukleová kyselina

OATP-A a OATP-E – organické anionty přepravující polypeptidy (Organic anion transporting polypeptides)

PPI – inhibitory protonové pumpy (Proton Pump Inhibitors)

rT₃ – reverzní trijodtyronin

SHBG – globulin vážící pohlavní hormony (Sex Hormone Binding Globulin)

T₃ – trijodtyronin

T₄ – tyroxin, tetrajodtyronin

TBG – globulin vázající tyroxin (thyroxine – binding globulin)

TRH – tyreotropin uvolňující hormon (thyrotropin – releasing hormone)

TSH – tyreotropin hormon (thyroid – stimulating hormone)

TTR – transtyreтин

VZP – Všeobecná zdravotní pojišťovna

WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou, čajem a mlékem u testované osoby č. 1 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l).....	55
Graf 2 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití čajem u testované osoby č. 1	55
Graf 3 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 1	56
Graf 4 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití mlékem u testované osoby č. 1	56
Graf 5 Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou, čajem a mlékem u testované osoby č. 2 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l).....	57
Graf 6 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 2	58
Graf 7 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití čajem u testované osoby č. 2	58
Graf 8 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití mlékem u testované osoby č. 2	58
Graf 9 Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou a užití Helicidu u testované osoby č. 3 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l).....	60
Graf 10 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 3	60
Graf 11 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou a užití Helicidu u testované osoby č. 3	61
Graf 12 Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou, čajem a mlékem u testované osoby č. 4 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l).....	62
Graf 13 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití mlékem u testované osoby č. 4	62
Graf 14 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití čajem u testované osoby č. 4	63
Graf 15 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 4	63
Graf 16 Křivky vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou a čajem u testované osoby č. 5 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)	64

Graf 17 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 5	64
Graf 18 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití čajem u testované osoby č. 5	65
Graf 19 Křivka vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou u testované osoby č. 6 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)	66
Graf 20 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodu u testované osoby č. 6	66
Graf 21 Křivka vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití vodou, vycházejících z průměrných dat všech testovaných osob (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l).....	68
Graf 22 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití vodou, vycházející z průměrných hodnot všech testovaných osob	68
Graf 23 Křivka vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití čajem, vycházejících z průměrných dat testovaných osob (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)	69
Graf 24 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití čajem, vycházející z průměrných hodnot testovaných osob.....	70
Graf 25 Křivka vstřebatelnosti levothyroxinu po zapití mlékem, vycházejících z průměrných dat testovaných osob (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)	71
Graf 26 Plocha pod koncentrační křivkou levothyroxinu po zapití mlékem, vycházející z průměrných hodnot testovaných osob.....	71
Graf 27 Plocha pod koncentrační křivkou levotyroxinu – srovnání tekutin.....	72

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Hlavní regulační hormony hypotalamu	16
Tabulka 2 Hormony adenohypofýzy	17
Tabulka 3 Obsah jodu v potravinách	22
Tabulka 4 Účinky tyreoidálních hormonů	26
Tabulka 5 Příčiny hypertyreózy	30
Tabulka 6 Normální hodnoty tyreoidálních parametrů dle parametrů laboratoře VFN v Praze.....	38
Tabulka 7 Terapeutická indikace	40
Tabulka 8 Registrované léky užívané k léčbě hypotyreózy (substituční léčba)	48
Tabulka 9 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 1 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)	54
Tabulka 10 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 2 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)	57
Tabulka 11 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 3 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)	59
Tabulka 12 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 4 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)	61
Tabulka 13 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 5 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)	64
Tabulka 14 Hodnoty volného tyroxinu naměřené v krvi testované osoby č. 6 (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)	65
Tabulka 15 Přepočítané hodnoty volného tyroxinu na tělesnou hmotnost testovaných osob v absorpčním testu s vodou (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l)...	67
Tabulka 16 Přepočítané hodnoty volného tyroxinu na tělesnou hmotnost testovaných osob v absorpčním testu s čajem (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l) ...	69
Tabulka 17 Přepočítané hodnoty volného tyroxinu na tělesnou hmotnost testovaných osob v absorpčním testu s mlékem (hodnoty jsou vyjádřeny v jednotce – pmol/l) 70	

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Schéma řízení sekrece hormonů štítné žlázy.....	18
Obrázek 2 Dejodace tyroxinu	20
Obrázek 3 Distribuce celkové tyreopatie.....	27

PŘÍLOHY

Příloha č. 1

TEST VSTŘEBATELNOSTI LEVOTHYROXINU

Pohlaví: MUŽ / ŽENA

Věk:

Výška:

Váha:

BMI:

Odběr:

Druh tekutiny použitý k zapití v množství 200 ml:

Užívání antacid: ANO / NE

Podání levothyroxinu **nalačno** v čase 0 h. a kontrolní odběr jeho vstřebatelnosti v daných intervalech:

0h

2h

4h

6h

V

Dne

Jméno a příjmení pacienta:

Podpis pacienta:

Bc. Radka Kročová

Podpis výzkumníka:

Příloha č. 2

Etická komise
Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
ETHICS COMMITTEE
of the General University Hospital, Prague

Na Bojišti 1
128 08 Praha 2
tel.: 224964131
e-mail: eticka.komise@vfn.cz

Vážená paní
Bc. Radka Kročová
Dlouhá 37
793 43 Stará Ves u Rýmařova

5.2.2019
č.j.: 1902/18 S-IV

Etická komise VFN projednala na svých zasedáních 15.11.2018 a 13.12.2018 Vámi předložený individuální výzkum – nízkointervenční studii k magisterské práci, č.j. 1902/18 S-IV:

Název studie/Title of CT: Vliv tekutiny použité k zapití na gastrointestinální absorpci levothyroxinu

Žadatel/Applicant: Bc. Radka Kročová, III. Interní klinika – Klinika endokrinologie a metabolismu I.LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Lhůta pro podání písemné zprávy o průběhu KH od jeho zahájení/ Time schedule for submission of the written Annual Report: ☒ 1x ročně/Once a year ☐ Jiná lhůta/Other

Úhrada nákladů spojených s posouzením žádosti a vydáním stanoviska /Reimbursement of costs related to assessment of the EC: ☐ Ano/Yes ☒ Ne, důvod/No, reasons: Nesponzorovaný projekt

Datum doručení žádosti / Date of submission of the Application Form: 29.10.2018

Datum jednání EK+čas/Date and time of Ethics Committee's session:

- 1) 15.11.2018 (15,30–18,15 hod.) – **pozastaveno** pro připomínky, odeslány e-mailem. Opravené dokumenty dodány dne 3.12.2018 pod č.j.: 2139/18 IS, D
- 2) 13.12.2018 (15,30–18,00 hod.) – **opět pozastaveno**, připomínky e-mailem, po opravě+kontrolě stanovisko bez zasedání. Opravené dokumenty dodány 14.1.2019 pod č.j. 65/19 IS, po kontrole 5.2.2019: **souhlas**.

Seznam míst hodnocení s označením míst, ke kterým se EK vyjádřila jako místní EK a kde vykonává dohled

Místo hodnocení / Jméno zkoušejícího Trial Site / Name of Investigator	Místní EK Local EC	Adresa místní EK Address
Bc. Radka Kročová, III. Interní klinika – Klinika endokrinologie a metabolismu I.LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2	<input checked="" type="checkbox"/>	EK VFN, Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2

Seznam hodnocených dokumentů / List of all submitted documents:

Název dokumentu, verze, datum Document title, version, date	Schváleno /Approved		Na vědomí / Taken into account	
	ANO Yes	NE No	ANO Yes	NE No
Průvodní dopis ze dne 16.10.2018	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zkrácený formulář EK VFN k neintervenční dotazníkové studii ze dne 16.10.2018	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Žádost o dotazníkovou akci, 22.10.2018	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informovaný souhlas, nedatován	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souhlas se shromažďováním a zpracováním osobních údajů	Dokument doručen			
Záznamní formulář Test vstřebatelnosti levothyroxinu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Čestné prohlášení o provádění výzkumu + souhlas přednosta kliniky, nedatováno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Životopis hlavní zkoušející: Bc. Radka Kročová	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2134/18 IS, D a 65/19 IS				
Průvodní dopisy ze dne 3.12.2018 a 14.1.2019	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informovaný souhlas (opravená verze), bez data	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Test vstřebatelnosti levothyroxinu – upravená verze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stanovisko etické komise:

EK vydává / EC issues

- ☒ Souhlasné stanovisko/Favourable opinion
☐ Nesouhlasné stanovisko/Unfavourable opinion

EK VFN vydává **souhlasné** stanovisko k provedení individuálního výzkumu k magisterské práci na III. Interní klinice – klinice endokrinologie a metabolismu I. LF UK a VFN v Praze.

Etická komise
Všeobecná fakultní nemocnice
v Praze
Na Bojišti 1
128 08 Praha 2

Podpis předsedy EK / Signature of Chairperson

MUDr. Josef Sedláček, CSc.

1/3

Seznam členů etické komise/ List of the Ethics Committee Members:

	Muž/ Žena Male/ Female	Odbornost Specialist	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK Role in EC	Přítomen Attendance		Hlasoval Voted	
			Ano Yes	Ne No		Ano Yes	Ne No	Ano Yes	Ne No
MUDr. Josef Šedivý, CSc.	M/M	Clinical Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Předseda/ Chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Magda Šišková, CSc.	Ž/F	Haematologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Místopředseda/ Vice-chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr. Milada Džupinková, MBA	Ž/F	Lawyer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jana Farkačová	Ž/F	Lab. Technician	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.	M/M	Gynaecologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ing. Antonín Grošpic, CSc.	M/M	Engineer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.	Ž/F	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Hana Honová	M/M	Oncologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Anna Jedličková	Ž/F	Microbiologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Jiří Kolář	M/M	Cardiologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Ladislav Korábek, CSc., MBA	M/M	Dental surgeon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. František Perlík, DrSc.	M/M	Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.	M/M	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mgr. Libuše Roytová Mgr. ThLic. of Theologie	Ž/F	Member of clergy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Kateřina Rusinová, MgA., Ph.D.	Ž/F	Anesthesiologist -Intensive Med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr. Sárka Špeciánová	Ž/F	Lawyer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Marcela Trojánková	Ž/F	Privat Nephrologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.	M/M	Paediatricist – Adolescent Med	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK/ Employee of EC appointing authority)

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy. Poslední sloupec udává, zda členové EK byli přítomni hlasování, ale nikoli jak hlasovali ve věci./The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with GCP and valid legal regulations. EC members personally presented the voting procedure (and NOT their individual voting result to or against the cause) are indicated in the last column:

☒ Ano/Yes ☐ Ne/No

Komentář/Comments:

Datum/Date: 15.11.2018

Podpis předsedy EK nebo zástupce
Signature of Chairperson or Vice-Chairperson

MUDr. Josef Šedivý, CSc.

Etická komise
Všeobecná fakultní nemocnice
v Praze
Na Bojišti 1
128 08 Praha 2

Seznam členů etické komise/ List of the Ethics Committee Members:

	Muž/ Žena Male/ Female	Odbornost Specialist	Zaměstnanec zřizovatele EK* Ano Yes	Ne No	Funkce v EK Role in EC	Přítomen Attendance Ano Yes	Ne No	Hlasoval Voted Ano Yes	Ne No
MUDr. Josef Šedivý, CSc.	M/M	Clinical Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Předseda/ Chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Magda Šišková, CSc.	Ž/F	Haematologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Místopředseda/ Vice-chairperson	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr. Milada Džupinková, MBA	Ž/F	Lawyer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jana Farkačová	Ž/F	Lab. Technician	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Pavel Freitag, CSc.	M/M	Gynaecologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ing. Antonín Grošpic, CSc.	M/M	Engineer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.	Ž/F	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Hana Honová	M/M	Oncologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Anna Jedličková	Ž/F	Microbiologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Jiří Kolář	M/M	Cardiologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Ladislav Korábek, CSc., MBA	M/M	Dental surgeon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. František Perlík, DrSc.	M/M	Pharmacologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jan Roth, CSc.	M/M	Neurologist	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mgr. Libuše Roytová	Ž/F	Member of clergy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mgr. ThLic. of Theologie									
MUDr. Kateřina Rusinová, MgA., Ph.D.	Ž/F	Anesthesiologist - Intensive Med.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr. Šárka Špeciánová	Ž/F	Lawyer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Marcela Trojánková	Ž/F	Privat Nephrologist	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Člen/Member	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.	M/M	Paediatricist - Adolescent Med	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Člen/Member	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK/ Employee of EC appointing authority)

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy. Poslední sloupec udává, zda členové EK byli přítomni hlasování, ale nikoli jak hlasovali ve věci./The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with GCP and valid legal regulations. EC members personally presented the voting procedure (and NOT their individual voting result to or against the cause) are indicated in the last column:

☒ Ano/Yes ☐ Ne/No

Komentář/Comments:

Datum/Date: 13.12.2018

Podpis předsedy EK nebo zástupce
Signature of Chairperson or Vice-Chairperson

Etická komise
Všeobecná fakultní nemocnice
v Praze
Na Bojišti 1
129 08 Praha 2

MUDr. Josef ŠEDIVÝ, CSc.

Příloha č. 3

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Informovaný souhlas týkající se **magisterské práce** na téma: „*Vliv tekutiny použité k zapití na gastrointestinální absorpci levothyroxinu*“.

Vážená paní, vážený pane,

chtěla bych Vás poprosit o souhlas s poskytováním údajů o Vašem zdravotním stavu za účelem napsání magisterské práce.

Sběr dat slouží **pouze pro účely zpracování magisterské práce** vedené na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy. Magisterská práce je psána na oboru Nutriční specialista Bc. Radkou Kročovou. Diplomová práce pod názvem „Vliv tekutiny použité k zapití na gastrointestinální absorpci levothyroxinu“ se zabývá problematikou vstřebávání tyroxinu (hormonu štítné žlázy) ze zažívacího traktu. Hlavním cílem mojí práce je zjištění, do jaké míry je gastrointestinální absorpce levothyroxinu ovlivněna tekutinou, která je zvolena k jejímu zapití.

V rámci této práce bude sledována vstřebatelnost levotyroxinu pomocí opakovaných odběrů krve se stanovením hladiny tyroxinu po spolknutí 200 µg této látky. Proto je potřeba u Vás provést standardní absorpční test (krevní odběr), kdy v čase 0 hodin nalačno Vám bude podáno 200µg levothyroxinu, který zapijete určitou tekutinou (voda nebo černý čaj nebo mléko) v objemu 200 ml. Půl hodiny po odběru je možné se najíst. Po podání této látky může vzácně dojít k palpitaci (bušení srdce). Během testu budete však pod lékařským dohledem, konkrétně vedoucím diplomové práce MUDr. Janem Krátkým. Poté budou následovat krevní odběry v intervalech 2, 4 a 6 hodin.

Je možné se rozhodnout, jestli každý odběr chcete provést zvlášť nebo si nechat zavést kanylu po dobu trvání testu – 6 hodin. Daný odběr bude proveden zkušeným zdravotnickým pracovníkem. Dále bych Vás v rámci vyhotovení práce chtěla poprosit o sdělení informací ohledně výšky, váhy, věku a užívání léků na snížení kyselosti žaludku (antacida). Dané úkony budou vykonány pod odborným dohledem lékaře.

Veškeré získané údaje popsané výše budou **anonymizovány** a použity pouze pro účely napsání magisterské práce.

Nehodící se škrtněte: chci každý odběr provést samostatně, chci si nechat zavést kanylu.

Potvrzuji, že jsem byl/a obeznámen/a se zachováním důvěrnosti a **anonymity** údajů v magisterské práci a také souhlasím s poskytnutím informací o zdravotním stavu Radce Kročové pro účely výše popsané.

V

Dne

Jméno a příjmení pacienta:

Podpis pacienta

Bc. Radka Kročová
Podpis výzkumníka:

EVIDENCE VYPŮJČEK

Prohlášení:

Beru na vědomí, že odevzdáním této závěrečné práce poskytuji svolení ke zveřejnění a k půjčování této závěrečné práce za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

V Praze, 05. 08. 2019

Podpis autora závěrečné práce

Jako uživatel potvrzuji svým podpisem, že budu tuto práci řádně citovat.

[illegible]

[illegible]

Protokol o úplnosti náležitostí magisterské práce

Titul, jméno, příjmení: Bc. RADKA KROČOVÁ

Název práce: VLIV TEKUTINY POUŽITÉ K ZAPITÍ NA GASTROINTESTINÁLNÍ ABSORPCI LEVOTHYROXINU

Typ práce DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí práce MUDr. JAN KRÁTKÝ

Prohlašuji, že jsem odevzdala vysokoškolskou kvalifikační práci v souladu s:
Opatřením rektora č. 6/2010 (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3470.html>)

Opatřením rektora č. 8/2011 (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3735.html>)

Opatřením děkana č. 10/2010

(dostupné z http://www.lf1.cuni.cz/file/21321/opad10_10.pdf)

Zároveň prohlašuji, že jsem do Studijního informačního systému vložila **plný text vysokoškolské kvalifikační práce** včetně všech povinných souborů podle typu práce:

- abstrakt ČJ

- abstrakt AJ

Při vkládání textu práce a všech souborů jsem postupovala podle návodu dostupného z http://www.lf1.cuni.cz/file/25838/navod_vkladani_prace.pdf.

Nahrané soubory jsem následně zkontrolovala.

Odpovídám za správnost a úplnost elektronické verze práce a všech dalších vložených elektronických souborů.

1 exemplář práce svázaný v pevné plátěné vazbě obsahuje všechny povinné náležitosti:

Příloha č. 1 – Titulní strana, Prohlášení diplomanta, Identifikační záznam, abstrakt v ČJ a AJ - http://www.lf1.cuni.cz/file/21323/opad10_10_pril1.pdf

Příloha č. 6 – Prohlášení zájemce o nahlédnutí -
http://www.lf1.cuni.cz/file/21329/opad10_10_pril6.pdf

Datum: 05.08. 2019

Podpis studenta

Kontrolu úplnosti náležitostí provedla osoba pověřená garantem: